

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 2004/009486

29. 6. 2004

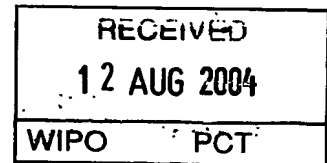
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 6月30日

出願番号  
Application Number: 特願2003-188761  
[ST. 10/C]: [JP 2003-188761]

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

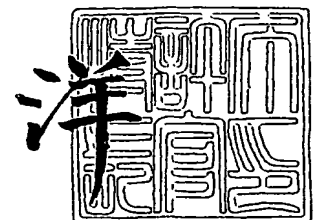


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3067499

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03133  
【提出日】 平成15年 6月30日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/13  
C12Q 1/46  
G01N 33/15

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市阿倍野区丸山通1丁目6-18

【氏名】 土居 孝行

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区南江口1丁目3-25-603

【氏名】 長袋 洋

## 【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100114041

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9909276  
【包括委任状番号】 0203423  
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 排尿障害予防・治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、且つブチリルコリンエステラーゼ阻害活性を有しない化合物を含有してなる、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療剤。

【請求項 2】 化合物のアセチルコリンエステラーゼ 5 0 % 阻害濃度に対するブチリルコリンエステラーゼ 5 0 % 阻害濃度の比が 2 0 以上である、請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 化合物のアセチルコリンエステラーゼ 5 0 % 阻害濃度に対するブチリルコリンエステラーゼ 5 0 % 阻害濃度の比が 1 0 0 以上である、請求項 1 記載の剤。

【請求項 4】 排尿障害が排尿困難である請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】 試験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性とブチリルコリンエステラーゼ阻害活性とを測定・比較することを特徴とする、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療物質のスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、より詳しくは排尿障害予防・治療剤およびそのスクリーニング方法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

排尿障害は、尿の蓄積（蓄尿）から排泄（排尿）の過程における自覚的あるいは他覚的異常の総称であり、蓄尿障害（尿失禁、頻尿等）、排出障害（排尿困難、排尿痛、尿路閉塞等）に分けられる。近年、高齢化社会の進展とともに高齢者の下部尿路疾患、特に排尿障害が大きな社会問題となっている。

【0 0 0 3】

排尿障害（排尿困難）は尿道の閉塞、排尿筋収縮不全や排尿筋－括約筋協調不

全あるいはそれらが複合して起こり、その背景疾患または原因は脳・脊髄疾患や前立腺肥大症、糖尿病、骨盤内手術、加齢などさまざまである。物理的に膀胱の排出機能を高めるには、尿道を弛緩し、尿道の抵抗を低下させる方法と、排尿時に膀胱の収縮力を高める方法とが考えられる。尿道の弛緩には  $\alpha_1$  ブロッカーが広く用いられており、前立腺肥大症に伴う尿道閉塞症状における第一選択薬である。

排尿筋の収縮不全に対しては、膀胱収縮力を増強する目的でカルバメート系アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である臭化ジスチグミン (distigmine bromide) やメチル硫酸ネオスチグミン (neostigmine methylsulfate) およびムスカリン受容体作動剤である塩化ベタネコール (bethanechol chrolide) などが用いられる。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は排尿時に骨盤神経終末から遊離されるアセチルコリンの作用を増強することから、排尿時に膀胱の収縮を増強し、排尿の生理機構を考えると優れた薬剤である。

しかしながら、例えば、ジスチグミンは膀胱を収縮させる一方で、膀胱出口部の圧を高めるため残尿が増加する危険性が指摘されており、またネオスチグミンは作用持続が短いため治療には用いられない（例えば、非特許文献 1 参照。）。さらにネオスチグミンは膀胱容量を低下させると同時に尿意を誘発し、ジスチグミンは律動的な膀胱収縮を誘起することなどの報告から、これらのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は蓄尿期にも膀胱を収縮し、膀胱のコンプライアンス（膀胱の柔軟性）を低下させることが推察される（例えば、非特許文献 2 参照。）。また、ベタネコールはムスカリン受容体の作動剤であることから、蓄尿期・排尿時にかかわらず膀胱の収縮を促し、同様に膀胱のコンプライアンスを低下させることが推察される。蓄尿期に膀胱内が低圧に保たれ、膀胱に十分量の尿が貯留されることは、下部尿路の蓄尿における重要な機能の一つであり、排尿筋の収縮不全の治療に用いられる薬剤が、蓄尿機能を損なうことはその使用範囲を狭める原因となりうる。このように排尿筋の収縮不全に起因する排尿障害の薬物治療はその臨床効果の低さや副作用から広く認められてはいない。

#### 【0004】

排尿障害のうち過活動膀胱や前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する基礎研究や

新規薬剤の開発研究が盛んに行われている一方、排尿筋の収縮不全による排尿障害においては清潔間欠自己導尿の普及とともに新規薬剤開発の対象からはずされてきた経緯がある。しかしながら、患者の精神的負担を考慮すると真に効果のある薬物治療は依然として求められている。

#### 【0005】

生体内でアセチルコリンは膜上に存在するアセチルコリンエステラーゼと遊離蛋白質である非特異的コリンエステラーゼ（ブチリルコリンエステラーゼ）により加水分解され失活する。膀胱平滑筋においてもアセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼが共存しており、両酵素が遊離されたアセチルコリンの分解に関与していると考えられる（例えば、非特許文献3参照。）。アセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼの活性はインビトロで測定することが可能であり、それらの活性を阻害する薬剤がこれまでに多く報告されている。両酵素における阻害活性の選択性は様々である（表1；非特許文献4～7）。

#### 【0006】

【表 1】

薬剤	アセチルコリン エステラーゼ 阻害活性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M) (動物種)	ブチリルコリン エステラーゼ 阻害活性 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ M) (動物種)	選択性 (ブチリルコリン エステラーゼ/ アセチルコリン エステラーゼ)	文献
フィゾスチグミン (physostigmine)	0.00067 (ラット)	0.016 (ラット)	24	4
	10 (電気ウナギ)	0.03 (ウマ)	0.0030	5
	0.13 (ラット)	0.015 (ラット)	0.12	6
ドネペジル (donepezil)	0.0067 (ラット)	7.4 (ラット)	1100	4
	30 (電気ウナギ)	3.8 (ウマ)	0.13	5
タクリン (tacrine)	0.077 (ラット)	0.069 (ラット)	0.90	4
	30 (電気ウナギ)	0.01 (ウマ)	0.00033	6
	0.15 (ラット)	0.54 (ラット)	0.38	6
リバスチグミン (rivastigmine)	0.0043 (ラット)	0.031 (ラット)	7.2	4
ネオスチグミン (neostigmine)	5 (電気ウナギ)	0.1 (ウマ)	0.02	5
TAK-147	0.051 (ラット)	24 (ラット)	460	6
ガンスチグミン (ganstigmine)			115	7

## 【0007】

非選択的コリンエステラーゼ阻害剤とブチリルコリンエステラーゼ選択的阻害剤とを用いた研究から、アセチルコリンによる膀胱収縮の調節においては、上記2種のコリンエステラーゼのうち、アセチルコリンエステラーゼがより重要な役

割を担っていることが示唆されてはいるが（非特許文献8）、コリンエステラーゼ阻害剤の酵素選択性が薬効や副作用と関係があるのか、またどのような選択性を有する薬剤が使用に最適であるかについては未だ詳細は不明である。

【0008】

一方、特許文献1には、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する非カルバメート系アミン化合物が膀胱排出力を改善し、排尿障害、特に排尿困難の治療に有効であることが開示されている。

【0009】

【特許文献1】

国際公開第00/18391号パンフレット

【非特許文献1】

「神経因性膀胱の診断と治療」第2版、服部孝道、安田耕作著、医学書院 p.105-106

【非特許文献2】

Urology, 1977年, 第10巻, p.83-89

【非特許文献3】

The Anatomical Record, 1996年, 第245巻, p.645-641

【非特許文献4】

The Japanese Journal of Pharmacology, 2002年, 第89巻, p.7-20

【非特許文献5】

Biochemical Pharmacology, 1998年, 第55巻, p.1733-1737

【非特許文献6】

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997年, 第280巻, p.1261-1269

【非特許文献7】

CNS Drug Reviews, 2002年, 第8巻, p.53-69

【非特許文献8】

Urological Research, 2003年5月8日オンライン公開 (<http://link.springer.de/link/service/journals/00240/contents/03/00326/paper/s00240>)



## 【0010】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、排尿障害治療効果を有することが知られている公知のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に比べて、治療効果および利便性が高く、副作用の少ない、排尿障害、特に排尿困難の予防・治療物質およびそのスクリーニング方法を提供し、該物質を用いた排尿障害の予防・治療手段を提供することを目的とする。

## 【0011】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する化合物のうち、ブチリルコリンエステラーゼに阻害作用を有しない化合物が、ウレタン麻酔モルモットを用いたプレッシャー/フロースタディにおいて膀胱の蓄尿機能に影響することなく膀胱の排出機能を高めることを見出した。また、ブチリルコリンエステラーゼにも阻害作用を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるジスチグミンやネオスチグミンは、膀胱コンプライアンスの低下により膀胱の蓄尿機能を低下させ、さらに外尿道括約筋の収縮により尿道抵抗を増大し、膀胱の排出機能をも低下させることを見出した。さらに、モルモット摘出膀胱筋標本における基底張力（静止時張力）に対する種々のコリンエステラーゼ阻害剤の作用を検討した結果、非選択的コリンエステラーゼ阻害剤はいずれも基底張力を有意に増大させるのに対し、アセチルコリンエステラーゼ選択的阻害剤である非カルバメート系アミン化合物は、意外にも基底張力に影響しないことを見出した。しかも、該アミン化合物とブチリルコリンエステラーゼ選択的阻害剤であるテトライソプロピルピロフォスフォラミド（以下、iso-OMPAと略記する）は、それぞれ単独では基底張力に影響しないが、両者を同時に作用させるとジスチグミンやネオスチグミンと同様に基底張力を増大させることを見出した。

これらの結果から、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼをともに阻害する薬剤は膀胱の基底張力ひいては蓄尿時の膀胱内圧を高めるために蓄尿機能を低下させるのに対し、上記アミン化合物をはじめとするアセチルコリンエステラーゼ選択的阻害剤は、蓄尿機能に影響せずに排尿時にのみ膀胱の

収縮を増強することから、副作用のない安全かつ有効な排尿障害予防・治療薬となり得ることが示された。また、上記のように、試験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性とブチリルコリンエステラーゼ阻害活性を測定・比較することにより、迅速かつ簡便に蓄尿機能に影響しない排尿障害予防・治療物質をスクリーニングし得ることが示された。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

#### 【0012】

即ち、本発明は、

〔1〕 アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、且つブチリルコリンエステラーゼ阻害活性を有しない化合物を含有してなる、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療剤、

〔2〕 化合物のアセチルコリンエステラーゼ50%阻害濃度に対するブチリルコリンエステラーゼ50%阻害濃度の比が20以上である、上記〔1〕記載の剤、

〔3〕 化合物のアセチルコリンエステラーゼ50%阻害濃度に対するブチリルコリンエステラーゼ50%阻害濃度の比が100以上である、上記〔1〕記載の剤、

〔4〕 排尿障害が排尿困難である上記〔1〕記載の剤、および

〔5〕 試験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性とブチリルコリンエステラーゼ阻害活性とを測定・比較することを特徴とする、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療物質のスクリーニング方法を提供する。

#### 【0013】

##### 【発明の実施の形態】

本発明で用いられる「アセチルコリンエステラーゼ（以下、AChEと略記する場合もある）阻害活性を有し、且つブチリルコリンエステラーゼ（以下、BuChEと略記する場合もある）阻害活性を有しない化合物」（以下、「本発明の化合物」と略記する場合もある）とは、排尿時において排尿筋の収縮不全を改善するのに十分なAChE阻害活性を有し、且つ実質的にBuChE阻害活性を有しない、即ち、BuC

hE阻害活性を全く有しないかあるいは蓄尿時において排尿筋の基底張力を増大させない程度の低いBuChE阻害活性しか有しない化合物をいう。

好ましくは、本発明の化合物のAChE阻害活性は、チオコリン法（Ellman法：後述の試験例1のイン・ビトロ（in vitro）酵素阻害試験において用いられる測定法）により得られるAChEの50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値が約0.5 μM以下であり、より好ましくは約0.2 μM以下である。

また、本発明の化合物のBuChE阻害活性は、好ましくはチオコリン法（同上）により得られるBuChEの50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値が約1 μM以上であり、より好ましくは約10 μM以上である。

本発明の化合物における両酵素阻害活性のバランスは、チオコリン法（同上）により得られるAChEのIC<sub>50</sub>値とBuChEのIC<sub>50</sub>値の比が、少なくとも約1:20以上以上、より好ましくは約1:100以上、さらに好ましくは約1:1000以上、最も好ましくは約1:10000以上である。

本発明の化合物を含有してなる排尿障害予防・治療剤は、蓄尿機能を阻害しないことを特徴とする。ここで「蓄尿機能を阻害しない」とは、該薬剤の投与によって、投与前よりも、初発尿意の発現時間を短縮させない、あるいは膀胱コンプライアンスおよび／または膀胱容量を有意に低下させないことを意味する。

#### 【0014】

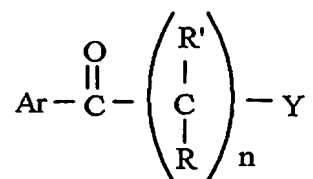
本発明の化合物は、本明細書において定義されたAChE阻害活性を有し、且つBuChE阻害活性を有しない化合物であれば、どのような分子構造の化合物であってもよい。なかでも好ましくは、アンモニアの水素原子を炭化水素基で置換したアミン化合物であり、より好ましくは、第一級アミン化合物、第二級アミン化合物、第三級アミン化合物である。

そのようなアミン化合物としては、例えば、以下に記載する1)～49)の分子内にカルバメート構造（-OCON-）を有しないアミン化合物等が挙げられる。これらの非カルバメート系アミン化合物のうち、少なくとも1個の5ないし7員含窒素複素環を部分構造として有する化合物等が好ましく、中でも後述の1)、20)、23)、41)、42)および43)の化合物等が好ましく、1)の化合物等が特に好ましい。

## 【0015】

1) 式

【化1】



〔式中、Arは縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい、

nは1ないし10の整数、

RおよびR'はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、

Yは置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I）と略記することもある）またはその塩。

## 【0016】

上記式中、Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等）、(iii) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1</sub>—3アルキレンジオキシ基等）、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3</sub>—6シクロアルキル基等）、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(x) アミノ基、(xi) モノ—低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ—C<sub>1</sub>—6アルキルアミノ基等）、(xii) ジ—低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ—C<sub>1</sub>—6アルキルアミノ基等）、(xiii) 5ないし7員環状アミノ基（例えば、1個

の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）等）、（xiv）低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルアミノ基等）、（xv）低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ基等）、（xvi）低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル基等）、（xvii）カルボキシ基、（xviii）低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル基等）、（xix）シクロアルキル-カルボニル基（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等のC<sub>3</sub>-6シクロアルキル-カルボニル基等）、（xx）カルバモイル基、チオカルバモイル基、（xxi）モノ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル基等）（xxii）ジ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル基等）、（xxiii）低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基等）、（xxiv）シクロアルキルスルホニル基（例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等のC<sub>3</sub>-6シクロアルキルスルホニル等）、（xxv）フェニル基、（xxvi）ナフチル基、（xxvii）モノ-フェニル-低級アルキル基（例えばベンジル、フェニルエチル等のモノ-フェニル-C<sub>1</sub>-6アルキル基等）、（xxviii）ジ-フェニル-低級アルキル基（例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジ-フェニル-C<sub>1</sub>-6アルキル基等）、（xxix）モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基（例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシ等のモノ-フェニル

ーC<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニルオキシ基等)、(xxx) ジーフェニル－低級アルキル－カルボニルオキシ基 (例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシ等のジーフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニルオキシ基等)、(xxxi) フェノキシ基、(xxxii) モノ－フェニル－低級アルキル－カルボニル基 (例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル等のモノ－フェニル－C<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニル基等)、(xxxiii) ジーフェニル－低級アルキル－カルボニル基 (例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニル等のジーフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニル基等)、(xxxiv) ベンゾイル基、(xxxv) フェノキシカルボニル基、(xxxvi) フェニル－低級アルキル－カルバモイル基 (例えば、フェニル－メチルカルバモイル、フェニル－エチルカルバモイル等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキル－カルバモイル基等)、(xxxvii) フェニルカルバモイル基、(xxxviii) フェニル－低級アルキル－カルボニルアミノ基 (例えば、フェニル－メチルカルボニルアミノ、フェニル－エチルカルボニルアミノ等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキル－カルボニルアミノ基等)、(xxxix) フェニル－低級アルキルアミノ基 (例えば、フェニル－メチルアミノ、フェニル－エチルアミノ等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキルアミノ基等)、(xxxx) フェニル－低級アルキルスルホニル基 (例えば、フェニル－メチルスルホニル、フェニル－エチルスルホニル等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキルスルホニル基等)、(xxxxi) フェニルスルホニル基、(xxxxii) フェニル－低級アルキルスルフィニル基 (例えば、フェニル－メチルスルフィニル、フェニル－エチルスルフィニル等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキルスルフィニル基等)、(xxxxiii) フェニル－低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、フェニル－メチルスルホニルアミノ、フェニル－エチルスルホニルアミノ等のフェニル－C<sub>1</sub>－6アルキルスルホニルアミノ基等) および (xxxxiv) フェニルスルホニルアミノ基 (上記 (xxv) ないし (xxxxiv) のフェニル基、ナフチル基、モノ－フェニル－低級アルキル基、ジーフェニル－低級アルキル基、モノ－フェニル－低級アルキル－カルボニルオキシ基、ジーフェニル－低級アルキル－カルボニルオキシ基、フェノキシ基、モノ－フェニル－低級アルキル－カルボニル基、ジーフェニル－低級アルキル－カルボニル基、ベンゾイル基、フェノキシカル

ボニル基、フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、フェニルカルバモイル基、フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、フェニル-低級アルキルアミノ基、フェニル-低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル-低級アルキルスルフィニル基、フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基およびフェニルスルホニルアミノ基は、さらに、例えば、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ等）、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ等）、ニトロ基、低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニル等）、ベンゾイル基等から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。）等が挙げられる。該フェニル基はこれらの置換基を1ないし4個有していてもよい。

#### 【0017】

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル基等）等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基等）等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC<sub>1</sub> - 6アルキルチオ基等）等が挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

#### 【0018】

「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」の「置換基」として好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ基等）、(iii) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ基等）、(iv) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(v) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1</sub> - 6アルキル-カルボニルアミノ基等）、



(vi) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニルアミノ基等）、(vii) フェニル-低級アルキルアミノ（例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノ等のフェニル-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ等）、(viii) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノ等のフェニル-C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニルアミノ基等）、(ix) フェニルスルホニルアミノ基、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル等）、(xi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル等）および (xii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ等）等が挙げられ、特に、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基等）、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよい 5 ないし 7 員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）等が好ましい。

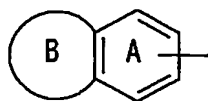
該「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」の「フェニル基」が縮合する例としては、例えば、

- (1) 置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい 2 環式複素環と縮合する、あるいは 2 つの同一または異なった単環（但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である）と縮合する場合、および
- (3) 置換基を有していてもよい 3 環式複素環と縮合する場合等が挙げられる。

#### 【0019】

上記 (1) の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が単環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

## 【化2】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、およびB環は置換基を有していてもよい複素環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

A環の置換基としては、上記の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」の「置換基」等が挙げられ、その置換基数は1ないし3個である。

## 【0020】

B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員（好ましくは5ないし9員）芳香族または非芳香族複素環等が挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン等が挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を含有する5ないし9員環の非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等）等が好ましい。特に、①例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、②1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環等が好ましい。

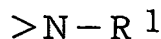
B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等）、

(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1</sub> - 6 アルキル基等）(vii) 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ等のC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基等）、(viii) 低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基等）、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基等）、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ-カルボニル基等）、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルボニル基等）、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルバモイル基等）、(xx) ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルバモイル基等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル基等）等から選ばれた1ないし5個が用いられる。中でも、オキシ基、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブ

チル、sec-ブチル等のC<sub>1</sub>—6アルキル基等)等が好ましい。特にオキソ基等が好ましい。

### 【0021】

B環が環中に窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される基を有していてもよい。さらに、B環は上記置換基(i)ないし(xxi)を1ないし3個有していてもよい。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせの基等が挙げられる。このうち、C<sub>1</sub>—<sub>16</sub>炭化水素基等が好ましい。

(1) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>—6アルキル基等)

(2) アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等のC<sub>2</sub>—6アルケニル基等)

(3) アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等のC<sub>2</sub>—6アルキニル基等)

(4) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3</sub>—6シクロアルキル基等)

(5) 架橋環式低級飽和炭化水素基 (例えば、ビスクロ〔3.2.1〕オクトー2-イル、ビスクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式C<sub>8</sub>—<sub>14</sub>飽和炭化水素基等)

(6) アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等のC<sub>6</sub>—<sub>14</sub>アリール基等、好ましくはフェニル基等)

(7) アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル-C<sub>1-10</sub>アルキル; α-ナフチルメチル等のナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル; ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル-C<sub>1-3</sub>アルキル等のC<sub>7-16</sub>アラルキル基等)

(8) アリール-アルケニル基 (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル-C<sub>2-12</sub>アルケニル等のC<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-12</sub>アルケニル基等)

(9) アリール-C<sub>2-12</sub>アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル-C<sub>2-12</sub>アルキニル等のC<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-12</sub>アルキニル基等)

(10) シクロアルキル-アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等のC<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基等)

(11) アリール-アリール-C<sub>1-10</sub>アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)

#### 【0022】

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基等である。さらに好ましくはC<sub>7-10</sub>アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル-C<sub>1</sub>

—4 アルキル等) 等である。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ—低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ—C<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基等)、(xi) ジ—低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ—C<sub>1</sub>—6 アルキルアミノ基等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル—カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1</sub>—6 アルキル—カルボニルアミノ基等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC<sub>1</sub>—6 アルキル—スルホニルアミノ基等)、(xv) 低級アルコキシ—カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub>—6 アルコキシ—カルボニル基等)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキル—カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC<sub>1</sub>—6 アルキル—カルボニル基等)、(xviii) カルバモイル基、チオカルバモイル基、(xix) モノ—低級アルキル—カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ—C<sub>1</sub>—6 アルキル—カルバモイル基等)、(xx) ジ—低級アルキル—カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ—C<sub>1</sub>—6 アルキル—カルバモイル基等)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1</sub>—6 アルキルスルホニル基等)、(xxii) 低級アルコキシ—カルボニル—低級アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-

プトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、エトキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-プトキシカルボニル（ジメチル）メチル等のC<sub>1</sub> - 6アルキル-カルボニル-C<sub>1</sub> - 6アルキル基等）、(xxiii)カルボキシー低級アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル（ジメチル）メチル等のカルボキシーC<sub>1</sub> - 6アルキル基等）、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv)C<sub>6</sub> - 14アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等）、(xxvi)C<sub>7</sub> - 16アラルキル基（例えば、ベンジル等）、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド基（例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-（4-フルオロフェニル）ウレイド、3-（2-メチルフェニル）ウレイド、3-（4-メトキシフェニル）ウレイド、3-（2, 4-ジフルオロフェニル）ウレイド、3-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-（1-ナフチル）ウレイド、3-（2-ビフェニリル）ウレイド等）、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基（例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-（4-フルオロフェニル）チオウレイド、3-（4-メチルフェニル）チオウレイド、3-（4-メトキシフェニル）チオウレイド、3-（2, 4-ジクロロフェニル）チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-（1-ナフチル）チオウレイド等）、(xxix)置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ、N<sup>1</sup>-メチルアミノ、N<sup>1</sup>-エチルアミノ、N<sup>1</sup>-フェニルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルアミノ、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-エチルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジエチルアミノ、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-フェニルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジ（4-ニトロフェニル）アミノ等）、(xxx)置換基を有していてもよいグアニジノ基（例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3, 3-ジメチルグアニジノ、3, 3-ジエチルグアニジノ等）、(xxxi)置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基（例えば、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、（4-メチルピペリジノ）カルボニル、（4-フェニルピペリジノ）カルボニル、（4-ベンジルピペリジノ）カルボニル

、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等)、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル等)、(xxxiii)置換基を有していてもよいアミノスルホニル基(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、(xxxiv)置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ(例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ等)、(xxxv)スルホ基、(xxxvi)スルフィノ基、(xxxvi i)スルフェノ基、(xxxviii)C<sub>1</sub>-6アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ等)、(xxxix)C<sub>1</sub>-6アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ等)、(xxxx)C<sub>1</sub>-6アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ等)、(xxxxi)ホスホノ基、(xxxxii)ジ-C<sub>1</sub>-6アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル等)等から選ばれた1ないし5個(好ましくは1ないし3個)が挙げられる。

このうち好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基、アミノチオカルボニル基、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル基、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキル-カルバモイル基、アミノ基、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキル-カルボニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル



アミノ基等が挙げられる。

### 【0023】

上記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ないし 6 個（好ましくは 1 ないし 4 個）を含む 5 ないし 14 員（単環式または 2 ないし 4 環式）複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環基としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が挙げられる。

2 環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の 2 環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が用いられる。

3 または 4 環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の 3 または 4 環式複素環から水素原子を 1 個除去してできる基等が挙げられる。

## 【0024】

該「複素環基」としては、単環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルキル、C<sub>1</sub>—6アルコキシ、ニトロ、シアノおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC<sub>7</sub>—16アラルキル基（好ましくはベンジル等）等が挙げられる。

上記R<sup>1</sup>で示される「アシル基」としては、例えば、式：

$-(C=O)-R^2$ 、 $-(C=O)-OR^2$ 、 $-(C=O)-NR^2R^3$ 、 $-SO_2-R^2$ 、 $-SO-R^2$ 、 $-(C=S)-OR^2$  または  $-(C=S)NR^2R^3$  [式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基または (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。] で表されるアシル基等が挙げられる。

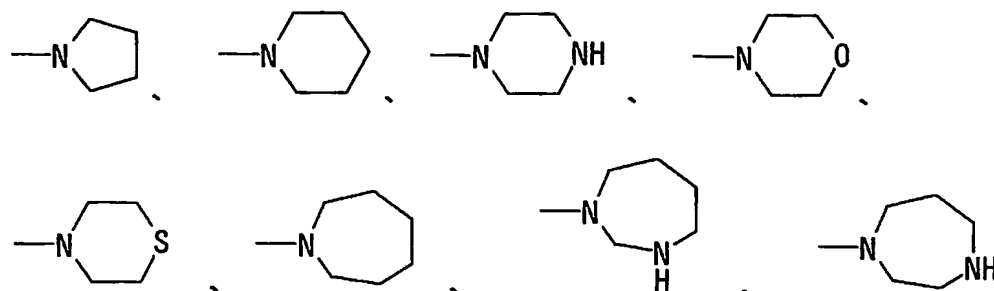
このうち好ましくは、式： $-(C=O)-R^2$  または  $-(C=O)-NR^2R^3$  [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表されるアシル基である。

## 【0025】

R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、上記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員（好ましくは5ないし7員）の含窒素飽和複素環基等が挙げられる。より具体的には、例えば、式

## 【化3】



で表される基等が挙げられる。

## 【0026】

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>として、好ましくは、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル、(iii) C<sub>1</sub>—6アルキルおよびC<sub>1</sub>—6アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>6</sub>—10アリール、(iv) C<sub>7</sub>—16アラルキル（例、ベンジル等）、(v) 5または6員複素環基（例、ピリジル、チエニル、フリル等）等が挙げられる。

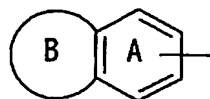
上記R<sup>1</sup>で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル—カルボニル（例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等）、5または6員複素環カルボニル（例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等）、C<sub>6</sub>—14アリール—カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、C<sub>7</sub>—16アラルキル—カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、C<sub>6</sub>—10アリールスルホニル（例、ベンゼンスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が挙げられる。

R<sup>1</sup>は、好ましくは、水素原子、C<sub>1</sub>—6アルキル、C<sub>1</sub>—6アルキル—カルボニル、C<sub>6</sub>—14アリール—カルボニル等である。

## 【0027】

上記式

## 【化 4】



で表される基の具体例としては、2, 3-ジヒドロベンゾフラン; 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン; 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン; 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン等のベンズアゾシン; 2, 3; 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-4-ベンズアゾニン等のベンズアゾニン; 2, 3-ジヒドロベンズオキサゾール等のベンズオキサゾール; 2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチアゾール; 2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロシノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン、1, 2

, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンズオキサチン、3, 4-ジヒドロ-2, 1-ベンズオキサチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンズオキサチン、4H-1, 3-ベンズオキサチン、4H-3, 1-ベンズオキサチン等のベンズオキサチン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾジオキシン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンゾジオキシン、4H-1, 3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオキシン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンズジチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズジチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンズジチン、4H-1, 3-ベンズジチン等のベンズジチン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 3-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンズオキサゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンズオキサゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンズオキサゼピン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾチアゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンゾチアゼピン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラ

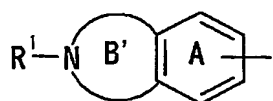
ヒドロ-1H-2, 4-ベンゾジアゼピン等のベンゾジアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾジオキセピン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンゾジオキセピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジオキセピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン、4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジオキセピン、1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン; 4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチエピン、1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾジチエピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジチエピン等のベンゾジチエピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサゾシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン; 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゾシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 6-ベンゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-ベンゾジオキソシン等のベンゾジオキソシン; 1, 3, 5-ベンゾトリオキセピン、5H-1, 3, 4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキセピン; 3, 4-ジヒドロ-1H-5, 2, 1-ベンズオキサチアゼピン、3, 4-ジヒドロ-2H-5, 1, 2-ベンズオキサチアゼピン、4, 5-ジヒドロ-3, 1, 4-ベンズオキサチアゼピン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2, 5-ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 5-ベンズチアジアゼピン等のベンズチアジアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 5-ベンゾトリアゼピン等のベンゾトリアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3, 2-ベンゾオキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサチエピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンズオキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-3H-2, 1-ベンズオキサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン、2

, 3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエピン等、とりわけ2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピン等の2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

## 【0028】

このうち、好ましい例としては式

## 【化5】



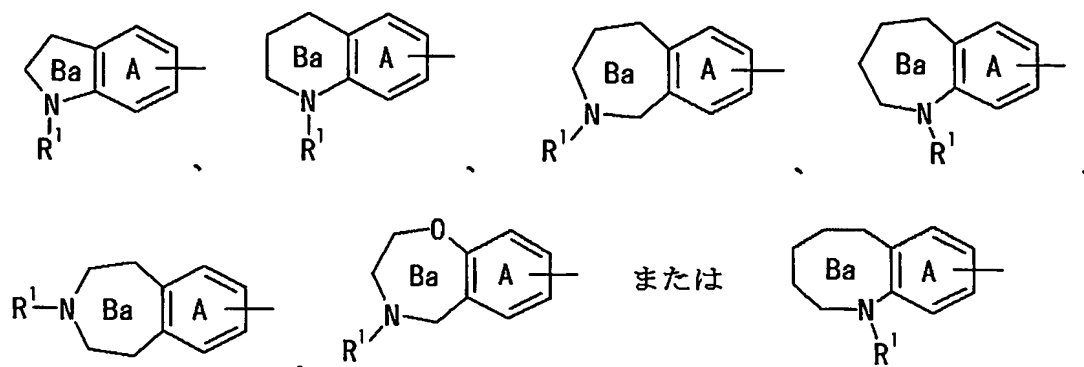
〔式中、B'環は置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環、その他の各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

## 【0029】

該「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」の「5ないし9員の含窒素複素環」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環等が挙げられ、5ないし9員の非芳香族含窒素複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等）等が好ましく用いられる。該「置換基」としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものから選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられるが、好ましくは、オキソである。

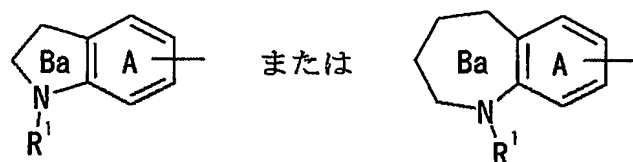
このうち、より好ましい例としては、式

## 【化6】



〔式中、Ba 環は置換基を有していてもよい複素環を示し、その他の記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。特に好ましくは、式

## 【化7】



〔式中の記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

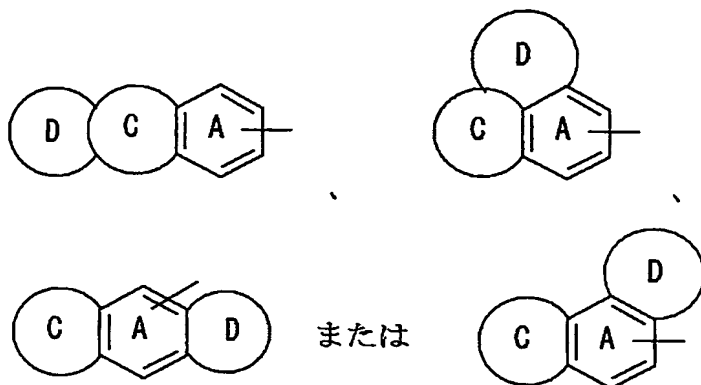
Ba 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」としては、上記のB 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものから選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられるが、好ましくは、オキソである。

## 【0030】

上記(2)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する、あるいは2つの同一または異なった単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と縮合する場合の具体例としては、例えば、式



## 【化 8】



〔式中、A環は上記と同意義、C環およびD環の一方は置換基を有していてもよい複素環、他方は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

## 【0031】

C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」が挙げられる。

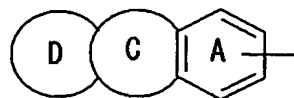
C環またはD環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員環」の「5ないし9員環」は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよく、例えば、5ないし9員複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、プリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペリリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン等）、5ないし9員炭素環（例えば、ベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン等）等が挙げられる。このうち、5ないし7員環が好ましい。中でも、ベンゼン、シクロヘキサン等が好ましい。

「置換基を有していてもよい5ないし9員環」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

【0032】

上記式

【化9】

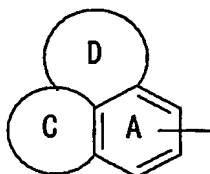


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン、5, 6, 7, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, g〕アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔c, e〕アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, f〕アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサンテン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, g〕オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサンテン、10, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, f〕チエピン、6, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, g〕チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピロロ〔2, 3-b〕インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0033】

上記式

【化10】

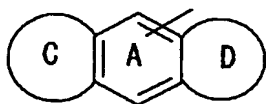


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H, 3H-ナフト〔1, 8-cd〕〔1, 2〕オキサジン、ナフト〔1, 8-de〕-1, 3-オキサジン、ナフト〔1, 8-de〕-1, 2-オキサジン、1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ〔cd〕インドール、2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ〔de〕キノリン、4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン、1H, 5H-ベンゾ〔ij〕キノリジン、アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール、1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ〔de〕イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト〔1, 8-bc〕アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0034】

上記式

【化11】

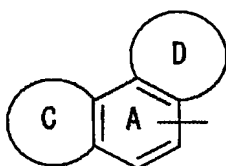


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b:4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペント〔f〕インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0035】

上記式

【化12】

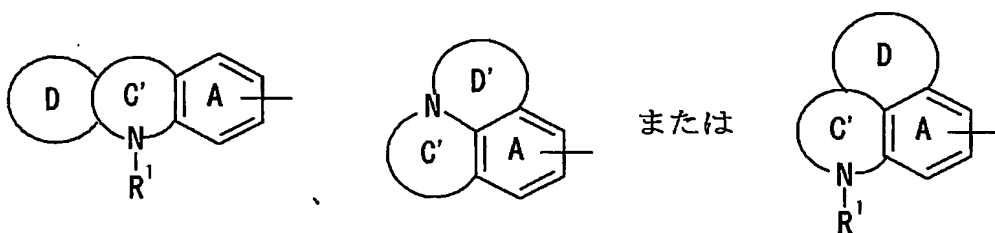


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペント〔e〕インドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペント〔f〕キノリン等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0036】

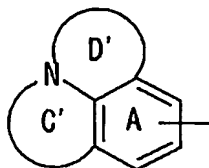
このうち、式

【化13】



〔式中、C'環およびD'環は、それぞれ置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環、その他の各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等が好ましい。このうち式

## 【化14】



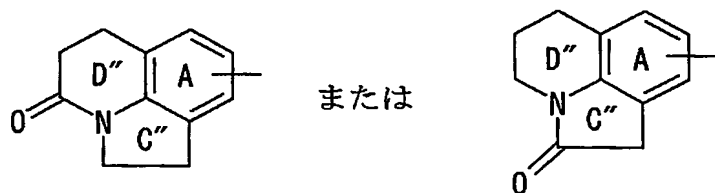
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等がさらに好ましい。

## 【0037】

C'環またはD'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。該置換基としてはオキシ基が好ましい。

中でもより好ましくは、式

## 【化15】



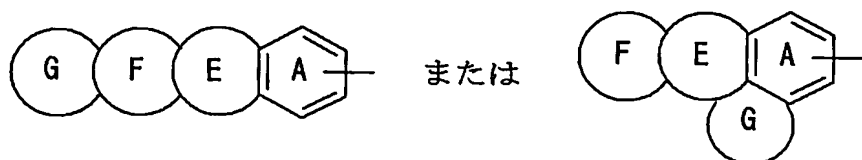
〔式中、C''環及びD''環はそれぞれ置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

C''環及びD''環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」のうちオキシ基以外のものと同様のものから選ばれる1または2個の置換基が挙げられる。

## 【0038】

上記(3)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

## 【化16】



〔式中、A環は上記と同意義、E環、F環およびG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

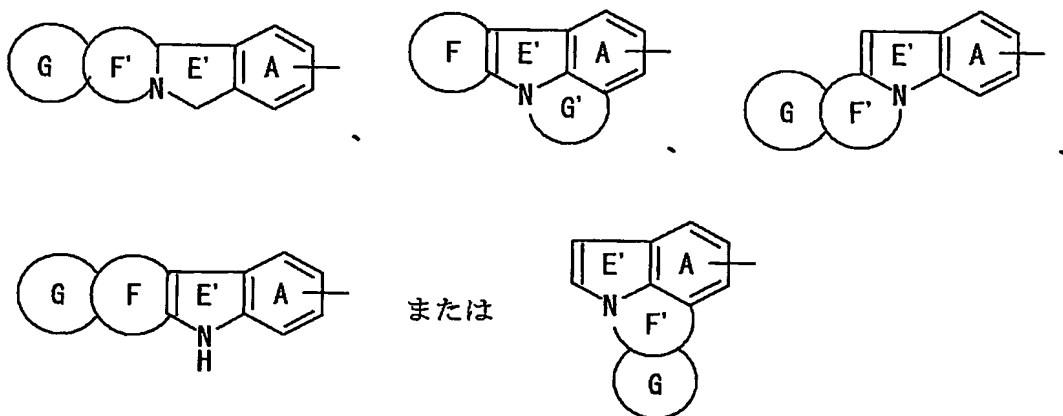
E環、F環またはG環で示される「置換基を有していてもよい複素環」および「置換基を有していてもよい5ないし9員環」は、B環またはC環で示される「置換基を有していてもよい複素環」および「置換基を有していてもよい5ないし9員環」がそれぞれ挙げられる。

## 【0039】

このうち、好ましくは

(i) 式

## 【化17】



〔式中、E'環、F'環およびG'環は、それぞれ置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、---は単結合または二重結合を、その他の記号は上記と同意義を示す。〕で表される基、

## 【0040】

(ii) 例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナфтаセン、プレイアデン、ベンゾ [a] ア

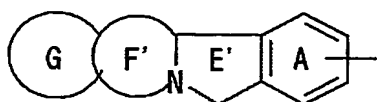
ントラセン、インデノ [1, 2-a] インデン、シクロペンタ [a] フェナントレン、ピリド [1', 2' : 1, 2] イミダゾ [4, 5-b] キノキサリン、1 H-2-オキサピレン、スピロ [ピペリジン-4, 9'-キサンテン] 等の環から水素原子を1個除去してできる基、およびこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体等が挙げられる。

E'環、F'環およびG'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。該置換基としてはオキソ基が好ましい。

【0041】

上記式

【化18】



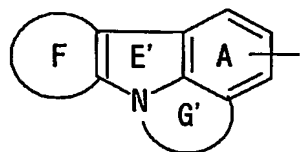
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、2 H-イソインドロ [2, 1-e] プリン, 1 H-ピラゾロ [4', 3' : 3, 4] ピリド [2, 1-a] イソインドール, 1 H-ピリド [2', 3' : 4, 5] イミダゾ [2, 1-a] イソインドール, 2 H, 6 H-ピリド [1', 2' : 3, 4] イミダゾ [5, 1-a] イソインドール, 1 H-イソインドロ [2, 1-a] ベンズイミダゾール, 1 H-ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 2 H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, 1 H-イソインドロ [2, 1-a] インドール, 2 H-イソインドロ [1, 2-a] イソインドール, 1 H-シクロペンタ [4, 5] プリミド [2, 1-a] イソインドール, 2 H, 4 H-ピラノ [4', 3' : 4, 5] [1, 3] オキサジノ [2, 3-a] イソインドール, 2 H-イソインドロ [2, 1-a] [3, 1] ベンズオキサジン, 7 H-イソインドロ [1, 2-b] [1, 3] ベンズオキサジン, 2 H-ピリド [2', 1' : 3, 4] ピラジノ [2, 1-a] イソインドール, ピリド [2', 3' : 4, 5] プリミド [2, 1-a] イソインドール, ピリド [3', 2' : 5, 6]

ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール, 1H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕ピリミド〔2, 1-a〕イソインドール, イソインドロ〔2, 1-a〕キナゾリン, イソインドロ〔2, 1-a〕キノキサリン, イソインドロ〔1, 2-a〕イソキノリン, イソインドロ〔2, 1-b〕イソキノリン, イソインドロ〔2, 1-a〕キノリン, 6H-オキサジノ〔3', 4': 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール, アゼピノ〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2, 1-a〕イソインドール, 2H, 6H-ピリド〔2', 1': 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔2, 1-a〕イソインドール, 1H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン, 2H-イソインドロ〔2, 1-a〕〔1, 3, 4〕ベンゾトリアゼピン, イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンズオキサゼピン, 1H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン, 1H-イソインドロ〔2, 1-c〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2, 4〕ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ〔2, 1-d〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, 5H-インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ〔1, 2-a〕〔2〕ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔3〕ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ〔2, 1-b〕〔2〕ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ〔1, 2-b〕〔1, 3, 4〕ベンズオキサジアゾシン, イソインドロ〔2, 1-b〕〔1, 2, 6〕ベンゾトリアゾシン, 5H-4, 8-メタノ-1H-〔1, 5〕ジアザシクロウンデシノ〔1, 11-a〕インドール等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0042】

上記式

【化19】



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H, 4H-ピロロ〔3', 2': 4, 5〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン, ピロロ



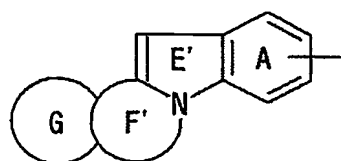
[3, 2, 1-jk] カルバゾール, 1H-フロ [2', 3': 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン, 1H, 4H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] キノキサリン, 1H, 4H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン, ピリド [3', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] ベンズオキサジン, [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-jk] カルバゾール, 1H, 3H- [1, 3] オキサジノ [5, 4, 3-jk] カルバゾール, ピリド [3', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾチアジン, 4H-ピロロ [3, 2, 1-de] フェナンスリジン, 4H, 5H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナンスリジン, 1H, 4H-3a, 6a-ジアザフルオロアンテン, 1-オキサー 4, 6a-ジアザフルオロアンテン, 4-オキサー 2, 10b-ジアザフルオロアンテン, 1-チア-4, 6a-ジアザフルオロアンテン, 1H-ピラジノ [3, 2, 1-jk] カルバゾール, 1H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン, ベンゾ [b] ピラノ [2, 3, 4-hi] インドリジン, 1H, 3H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 4, 5-hi] インドリジン, 1H, 4H-ピラノ [2', 3': 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン, 1H, 3H-ベンゾ [b] チオピラノ [3, 4, 5-hi] インドリジン, 1H-ピリド [3, 2, 1-jk] カルバゾール, 4H-3-オキサー 11b-アザシクロヘプタ [jk] フルオレン, 2H-アゼピノ [1', 2': 1, 2] ピリミジノ [4, 5-b] インドール, 1H, 4H-シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] キノキサリン, 5H-ピリド [3', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-ef] [1, 5] ベンズオキサゼピン, 4H-ピリド [3', 4': 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-jk] [4, 1] ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド [3', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-ef] [1, 5] ベンゾチアゼピン, 5H-ピリド [4', 3': 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-ef] [1, 5] ベンゾチアゼピン, [1, 2, 4] トリアゼピノ [6, 5, 4-jk] カルバゾール, [1, 2, 4] トリアゼピノ [6, 7, 1-jk] カルバゾール, [1, 2, 5] トリアゼピノ [3, 4, 5-jk] カルバゾール, 5H- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3, 4-jk] カルバゾール, 5H- [1, 4] チアゼピノ [2, 3, 4-jk] カルバゾール, [1, 4] ジアゼピノ [3, 2, 1-jk] カルバゾール, [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-jk] カルバゾール, アゼピノ [3, 2, 1-jk] カルバゾール, 1H-シクロオクタ [4

, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] キノキサリン, 1H-シクロオクタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0043】

上記式

【化20】



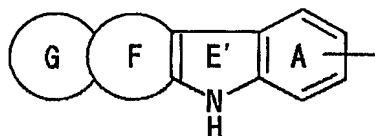
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-インドロ [1, 2-a] ベンズイミダゾール, 1H-インドロ [1, 2-b] インダゾール, ピロロ [2', 1': 3, 4] ピラジノ [1, 2-a] インドール, 1H, 5H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-a] インドール, 2H-ピリド [2', 3': 3, 4] ピロロ [1, 2-a] インドール, 1H-ピロロ [2', 3': 3, 4] ピリド [1, 2-a] インドール, 1H-インドロ [1, 2-a] インドール, 6H-イソインドロ [2, 1-a] インドール, 6H-インドロ [1, 2-c] [1, 3] ベンズオキサジン, 1H-インドロ [1, 2-b] [1, 2] ベンゾチアジン, ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 6-a] インドール, ピラジノ [2', 3': 3, 4] ピリド [1, 2-a] インドール, 6H-ピリド [1', 2': 3, 4] ピリミド [1, 6-a] インドール, インドロ [1, 2-b] シンノリン, インドロ [1, 2-a] キナゾリン, インドロ [1, 2-c] キナゾリン, インドロ [2, 1-b] キナゾリン, インドロ [1, 2-a] キノキサリン, インドロ [1, 2-a] [1, 8] ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] -2, 6-ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン, インドロ [1, 2-h] -1, 7-ナフチリジン, インドロ [1, 2-b] イソキノリン, インドロ [2, 1-a] イソキノリン, インドロ [1, 2-a] キノリン, 2H, 6H-ピリド [2', 1': 3, 4] [1, 4] ジアゼピノ [1, 2-a] インドール, 1H-インドロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [1, 2-d] [1,

4) ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-a] [2, 3] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-b] [1, 3] ベンゾジアゼピン, 1H-インドロ [1, 2-b] [2] ベンズアゼピン, 2H-インドロ [1, 2-a] [1] ベンズアゼピン, 2H-インドロ [2, 1-a] [2] ベンズアゼピン, インドロ [1, 2-e] [1, 5] ベンゾジアゾシン, インドロ [2, 1-b] [3] ベンズアゾシン等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

## 【0044】

上記式

## 【化21】



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-イミダゾ [1', 2': 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-イミダゾ [1', 2': 1, 6] ピリド [4, 3-b] インドール, 1H-イミダゾ [1', 5': 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-イミダゾ [1', 5': 1, 6] ピリド [4, 3-b] インドール, 1H-ピリド [2', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-b] インドール, イミダゾ [4, 5-a] カルバゾール, イミダゾ [4, 5-c] カルバゾール, ピラゾロ [3, 4-c] カルバゾール, 2H-ピラジノ [1', 2': 1, 5] ピロロ [2, 3-b] インドール, 1H-ピロロ [1', 2': 1, 2] ピリミド [4, 5-b] インドール, 1H-インドリジノ [6, 7-b] インドール, 1H-インドリジノ [8, 7-b] インドール, インドロ [2, 3-b] インドール, インドロ [3, 2-b] インドール, ピロロ [2, 3-a] カルバゾール, ピロロ [2, 3-b] カルバゾール, ピロロ [2, 3-c] カルバゾール, ピロロ [3, 2-a] カルバゾール, ピロロ [3, 2-b] カルバゾール, ピロロ [3, 2-c] カルバゾール, ピロロ [3, 4-a] カルバゾール, ピロロ [3, 4-b] カルバゾール, ピロロ [3, 4-c] カルバゾール, 1H-ピリド [3', 4': 4, 5] フロ [3, 2-b] インドール, 1H-フロ [3, 4-a] カルバゾール, 1

H-フロ [3, 4-b] カルバゾール, 1 H-フロ [3, 4-c] カルバゾール, 2  
H-フロ [2, 3-a] カルバゾール, 2 H-フロ [2, 3-c] カルバゾール, 2  
H-フロ [3, 2-a] カルバゾール, 2 H-フロ [3, 2-c] カルバゾール, 1  
H-ピリド [3', 4' : 4, 5] チエノ [2, 3-b] インドール, チエノ [3',  
2' : 5, 6] チオピラノ [4, 3-b] インドール, チエノ [3', 4' : 5, 6]  
チオピラノ [4, 3-b] インドール, 1 H- [1] ベンゾチエノ [2, 3-b] イ  
ンドール, 1 H- [1] ベンゾチエノ [3, 2-b] インドール, 1 H-チエノ [  
3, 4-a] カルバゾール, 2 H-チエノ [2, 3-b] カルバゾール, 2 H-チエ  
ノ [3, 2-a] カルバゾール, 2 H-チエノ [3, 2-b] カルバゾール, シクロ  
ペンタ [4, 5] ピロロ [2, 3-f] キノキサリン, シクロペンタ [5, 6] ピリ  
ド [2, 3-b] インドール, ピリド [2', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2-  
b] インドール, ピリド [2', 3' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] インドー  
ル, ピリド [3', 4' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, ピリド  
[3', 4' : 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, ピリド [4', 3'  
: 4, 5] シクロペンタ [1, 2-b] インドール, 1 H-シクロペンタ [5, 6]  
ピラノ [2, 3-b] インドール, 1 H-シクロペンタ [5, 6] チオピラノ [4,  
3-b] インドール, シクロペンタ [a] カルバゾール, シクロペンタ [c] カル  
バゾール, インデノ [1, 2-b] インドール, インデノ [2, 1-b] インドール  
, [1, 2, 4] トリアジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール  
, 1, 3, 5-トリアジノ [1', 2' : 1, 1] ピリド [3, 4-b] インドール,  
1 H- [1, 4] オキサジノ [4', 3' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール  
, 1 H- [1, 4] オキサジノ [4', 3' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドー  
ル, 4 H- [1, 3] オキサジノ [3', 4' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インド  
ール, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンズオキサジン, 1, 3-オキサジノ [  
6, 5-b] カルバゾール, 2 H-ピリミド [2', 1' : 2, 3] [1, 3] チアジ  
ノ [5, 6-b] インドール, 2 H- [1, 3] チアジノ [3', 2' : 1, 2] ピリ  
ド [3, 4-b] インドール, 4 H- [1, 3] チアジノ [3', 4' : 1, 2] ピリ  
ド [3, 4-b] インドール, インドロ [2, 3-b] [1, 4] ベンゾチアジン,  
インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンゾチアジン, インドロ [3, 2-c] [2, 1

〕ベンゾチアジン, 1,4-チアジノ〔2,3-a〕カルバゾール,〔1,4〕チアジノ〔2,3-b〕カルバゾール,〔1,4〕チアジノ〔2,3-c〕カルバゾール, 1,4-チアジノ〔3,2-b〕カルバゾール, 1,4-チアジノ〔3,2-c〕カルバゾール, 1H-インドロ〔2,3-g〕プテリジン, 1H-インドロ〔3,2-g〕プテリジン, ピラジノ〔1', 2': 1,2〕ピリド〔3,4-b〕インドール, ピラジノ〔1', 2': 1,2〕ピリド〔4,3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 3': 5,6〕ピラジノ〔2,3-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 2': 5,6〕ピラジノ〔2,3-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 4': 5,6〕ピラジノ〔2,3-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1,2〕ピリミド〔4,5-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1,2〕ピリミド〔5,4-b〕インドール, ピリド〔2', 1': 2,3〕ピリミド〔4,5-b〕インドール, ピリミド〔1', 2': 1,2〕ピリド〔3,4-b〕インドール, ピリミド〔1', 2': 1,6〕ピリド〔3,4-b〕インドール, ピリミド〔5', 4': 5,6〕ピラノ〔2,3-b〕インドール, ピリダジノ〔4', 5': 5,6〕チオピラノ〔4,5-b〕インドール, 1H-インドロ〔3,2-c〕シンノリン, 1H-インドロ〔2,3-b〕キノキサリン, 1H-ピラジノ〔2,3-a〕カルバゾール, 1H-ピラジノ〔2,3-b〕カルバゾール, 1H-ピラジノ〔2,3-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔3,4-c〕カルバゾール, 1H-ピリダジノ〔4,5-b〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔4,5-a〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔4,5-c〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5,4-a〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5,4-b〕カルバゾール, 1H-ピリミド〔5,4-c〕カルバゾール, 7H-1,4-ジオキシノ〔2', 3': 5,6〕〔1,2〕ジオキシノ〔3,4-b〕インドール, 6H-〔1,4〕ベンゾジオキシノ〔2,3-b〕インドール, 6H-〔1,4〕ベンゾジチイノ〔2,3-b〕インドール, 1H-インドロ〔2,3-b〕-1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-b〕〔1,6〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-b〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕-1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,6〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,7〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔2,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-b〕-1,5-ナフチリジン,

1H-インドロ〔3,2-b〕〔1,7〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-b〕〔1,8〕ナフチリジン, 1H-インドロ〔3,2-c〕〔1,8〕ナフチリジン, インドロ〔2,3-a〕キノリジン, インドロ〔2,3-b〕キノリジン, インドロ〔3,2-a〕キノリジン, インドロ〔3,2-b〕キノリジン, ピラノ〔4',3':5,6〕ピリド〔3,4-b〕インドール, ピリド〔4',3':4,5〕ピラノ〔3,2-b〕インドール, ピリド〔4',3':5,6〕ピラノ〔2,3-b〕インドール, ピリド〔4',3':5,6〕ピラノ〔3,4-b〕インドール, 1H-インドロ〔2,3-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔3,2-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔2,3-c〕キノリン, 1H-インドロ〔3,2-c〕キノリン, 1H-ピリド〔2,3-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔2,3-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔2,3-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,2-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,2-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,4-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,4-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3,4-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4,3-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4,3-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4,3-c〕カルバゾール, 1H-キンドリン, 1H-キニンドリン, 1H-ピラノ〔3',4':5,6〕ピラノ〔4,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔2,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3,2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3,4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔4,3-b〕インドール, 〔2〕ベンゾピラノ〔4,3-b〕インドール, ピラノ〔2,3-a〕カルバゾール, ピラノ〔2,3-b〕カルバゾール, ピラノ〔2,3-c〕カルバゾール, ピラノ〔3,2-a〕カルバゾール, ピラノ〔3,2-c〕カルバゾール, ピラノ〔3,4-a〕カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ〔4,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔2,3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3,2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3,4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔4,3-b〕インドール, 〔2〕ベンゾチオピラノ〔4,3-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔a〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔b〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔c〕カルバゾール, 〔1,6,2〕オキサチアゼピノ〔2',3':1,2〕ピリド〔3,4-b〕インドール, 1H-アゼピノ〔1',2':1,2

] ピリド [3, 4-b] インドール, 1H-ピリド [1', 2': 1, 2] アゼピノ  
[4, 5-b] インドール, 2H-ピリド [1', 2': 1, 2] アゼピノ [3, 4-b]  
インドール, 1H-ピリド [3', 2': 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] イ  
ンドール, 1H-ピリド [4', 3': 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] イ  
ンドール, 2H-ピリド [2', 3': 5, 6] オキセピノ [2, 3-b] イ  
ンドール, 2H-ピリド [2', 3': 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] イ  
ンドール, 2H-ピリ  
ド [3', 4': 5, 6] オキセピノ [3, 2-b] インドール, ピリド [2', 3'  
: 4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 2': 3, 4] シ  
クロヘプタ [1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4': 4, 5] シクロヘプタ  
[1, 2-b] インドール, ピリド [3', 4': 5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b  
] インドール, 2H-ピラノ [3', 2': 2, 3] アゼピノ [4, 5-b] イ  
ンドール, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンズオキサゼピン, 1H-イ  
ンドロ [3, 2-d] [1, 2] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [2, 3-c]  
[1, 5] ベンゾチアゼピン, [1, 4] ジアゼピノ [2, 3-a] カルバゾール,  
インドロ [2, 3-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [2, 3-d] [1,  
3] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン, イ  
ンドロ [3, 2-b] [1, 5] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1, 3  
] ベンゾジアゼピン, インドロ [3, 2-d] [2, 3] ベンゾジアゼピン, イ  
ンドロ [2, 3-a] [3] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-c] [1] ベンズア  
ゼピン, インドロ [2, 3-d] [1] ベンズアゼピン, インドロ [2, 3-d] [2]  
] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-b] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3,  
2-c] [1] ベンズアゼピン, インドロ [3, 2-d] [1] ベンズアゼピン  
, 1H-インドロ [2, 1-b] [3] ベンズアゼピン, 1H- [1] ベンズオキ  
セピノ [5, 4-b] インドール, 1H- [2] ベンズオキセピノ [4, 3-b] イ  
ンドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [4, 5-b] インドール, 1H- [1]  
ベンゾチエピノ [5, 4-b] インドール, ベンゾ [3, 4] シクロヘプタ [1, 2  
-b] インドール, ベンゾ [4, 5] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベ  
ンゾ [5, 6] シクロヘプタ [1, 2-b] インドール, ベンゾ [6, 7] シクロヘ  
プタ [1, 2-b] インドール, シクロヘプタ [b] カルバゾール, 4H- [1, 5]

オキサゾシノ〔5', 4': 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, アゾシノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 2, 6-メタノ-2H-アゼシノ〔4, 3-b〕インドール, 3, 7-メタノ-3H-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔1', 2': 1, 8〕アゾシノ〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔4', 3': 6, 7〕オキソシノ〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔4', 3': 6, 7〕オキソシノ〔4, 3-b〕インドール, 1, 5-メタノ-1H-アゼシノ〔3, 4-b〕インドール, 2, 6-メタノ-1H-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 4': 5, 6〕シクロオクタ〔1, 2-b〕インドール, 1, 4-エタノオキソシノ〔3, 4-b〕インドール, ピラノ〔3', 4': 5, 6〕シクロオクタ〔1, 2-b〕インドール, 1H-インドロ〔2, 3-c〕〔1, 2, 5, 6〕ベンゾテトラゾシン, 1H-インドロ〔2, 3-c〕〔1, 6〕ベンゾジアゾシン, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, オキソシノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔g〕シクロオクタ〔b〕インドール, 6, 3-(イミノメタノ)-2H-1, 4-チアゾニノ〔9, 8-b〕インドール, 1H, 3H-〔1, 4〕オキサゾニノ〔4', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 2H-3, 6-エタノアゾニノ〔5, 4-b〕インドール, 2H-3, 7-メタノアザシクロウンデシノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-6, 12b-エタノアゾニノ〔5, 4-b〕インドール, インドロ〔3, 2-e〕〔2〕ベンズアゾニン, 5, 9-メタノアザシクロウンデシノ〔5, 4-b〕インドール, 3, 6-エタノ-3H-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, 3, 7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ〔5, 4-b〕インドール, ピラノ〔4', 3': 8, 9〕アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-インドロ〔2, 3-c〕〔1, 7〕ベンゾジアゼシン, 1H-インドロ〔3, 2-e〕〔2〕ベンズアゼシン, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 2-b〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 2-g〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 4-b〕インドール, ベンゾ〔g〕ピロロ〔3, 4-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロロ〔2, 1-a〕イソ

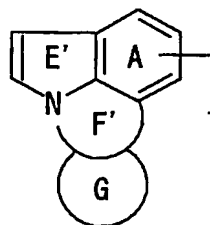


インドール, 2H-ベンゾ [e] ピロロ [2, 1-a] イソインドール, イソインドロ [6, 7, 1-cde] インドール, スピロ [シクロヘキサン-1, 5'-[5H] ピロロ [2, 1-a] イソインドール], イソインドロ [7, 1, 2-hij] キノリン, 7, 11-メタノアゾシノ [1, 2-a] インドール, 7, 11-メタノアゾシノ [2, 1-a] イソインドール, ジベンズ [cd, f] インドール, ジベンズ [cd, g] インドール, ジベンズ [d, f] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] インドール, 1H-ジベンズ [e, g] イソインドール, ナフト [1, 2, 3-cd] インドール, ナフト [1, 8-ef] インドール, ナフト [1, 8-fg] インドール, ナフト [3, 2, 1-cd] インドール, 1H-ナフト [1, 2-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] インドール, 1H-ナフト [1, 2-g] インドール, 1H-ナフト [2, 1-e] インドール, 1H-ナフト [2, 3-e] インドール, 1H-ナフト [1, 2-f] イソインドール, 1H-ナフト [2, 3-e] イソインドール, スピロ [1H-カルバゾール-1, 1'-シクロヘキサン], スピロ [2H-カルバゾール-2, 1'-シクロヘキサン], スピロ [3H-カルバゾール-3, 1'-シクロヘキサン], シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-f] キノリン, シクロヘプタ [4, 5] ピロロ [3, 2-h] キノリン, アゼピノ [4, 5-b] ベンズ [e] インドール, 1H-アゼピノ [1, 2-a] ベンズ [f] インドール, 1H-アゼピノ [2, 1-a] ベンズ [f] イソインドール, ベンゾ [e] シクロヘプタ [b] インドール, ベンゾ [g] シクロヘプタ [b] インドール等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

【0045】

上記式

【化22】



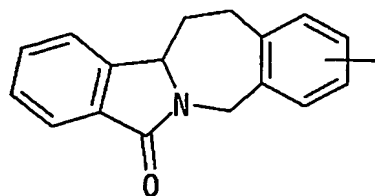
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H

ージピロロ〔2, 3-b: 3', 2', 1'-hi〕インドール, スピロ〔シクロペンタン-1, 2' (1'H) -ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール〕, スピロ〔イミダゾリジン-4, 1' (2'H) -〔4H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, ピリド〔2, 3-b〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ピリド〔4, 3-b〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ベンゾ〔de〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン, 3H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕アクリジン, 1H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕フェナントリジン, スピロ〔シクロヘキサン-1, 6'-〔6H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, 4, 9-メタノピロロ〔3, 2, 1-lm〕〔1〕ベンゾアゾシン, スピロ〔シクロヘプタン-1, 6'-〔6H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, 1H-ピラノ〔3, 4-d〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン, 3H-ベンゾ〔b〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔4, 1〕ベンズオキサゼピン, 7H-インドロ〔1, 7-ab〕〔4, 1〕ベンズオキサゼピン, ベンゾ〔b〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔1, 7-ab〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔1, 7-ab〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔7, 1-ab〕〔3〕ベンズアゼピン, 1H-シクロヘプタ〔d〕〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン〕, 4H-5, 11-メタノピロロ〔3, 2, 1-no〕〔1〕ベンズアザシクロウンデシン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタン〕等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

#### 【0046】

このうち、さらに好ましくは、式

#### 【化23】

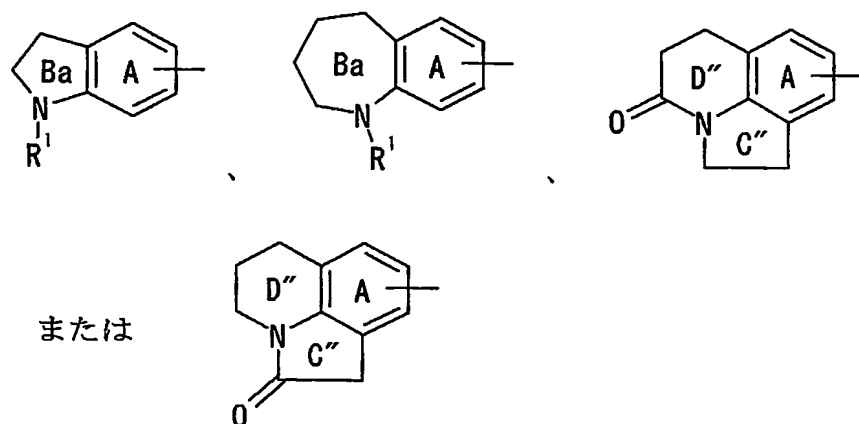


で表される基等である。

【0047】

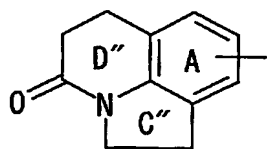
Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」として、好ましくは、式

【化24】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基である。特に好ましくは、式

【化25】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基である。

【0048】

nは、好ましくは、1ないし6の整数である。さらに好ましくは2ないし6である。特に好ましくは2である。

RおよびR'は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、nの繰り返しにおいて異なってもよい。

RおよびR'で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、なかでもフッ素が好ましい。

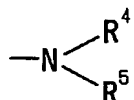
RおよびR'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

RおよびR'としては水素原子またはフッ素が好ましい。RおよびR'としては水素原子がさらに好ましい。

Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば式

【化26】



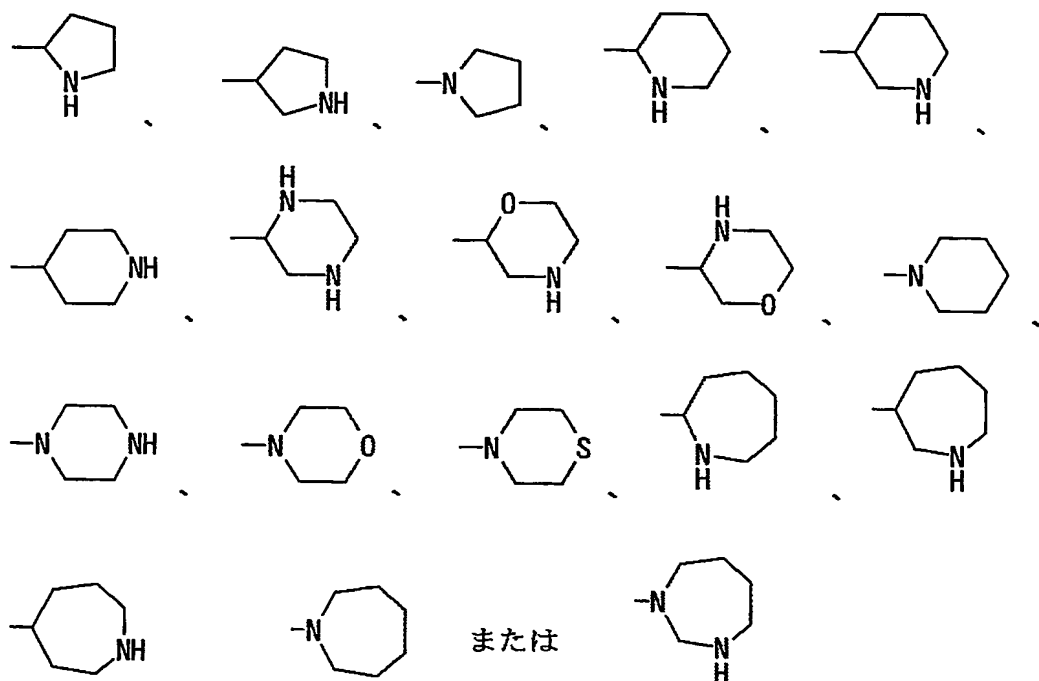
〔式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基を示す。〕で表される基等が挙げられる。

R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「アシル基」としては、R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「アシル基」と同様のものが挙げられる。

【0049】

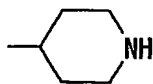
Yで示される「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員（好ましくは5ないし7員）含窒素飽和複素環基等が挙げられる。具体的には、式

## 【化 27】



で表される基等が挙げられる。このうち、好ましくは 6 員環基である。さらに好ましくは

## 【化 28】



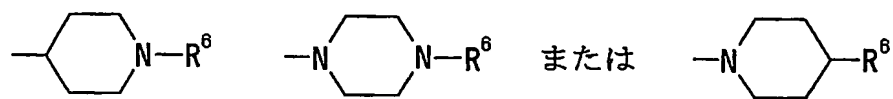
である。

## 【0050】

該「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「置換基」としては、上記 B 環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は 1 ないし 5 個である。また、該「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」の窒素は、上記 R<sup>1</sup> で表される基と同様のものを有していてもよい。

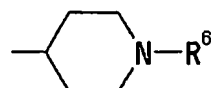
Y として、好ましくは式

## 【化29】



〔式中、 $R^6$ は $R^1$ と同意義を示す。〕で表される基等である。さらに好ましくは、式

## 【化30】



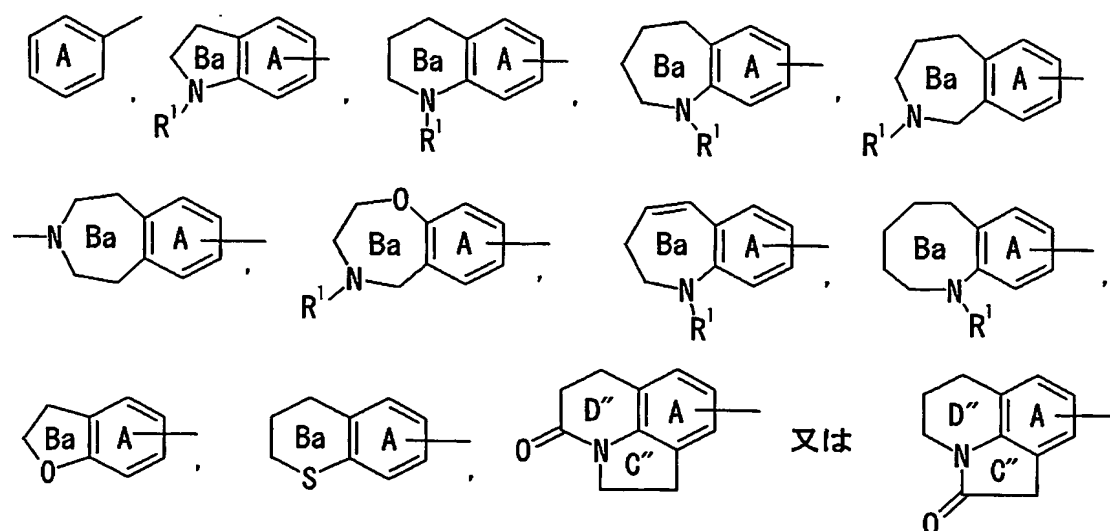
〔式中、 $R^6$ は上記と同意義を示す。〕で表される基等である。

$R^6$ は、好ましくは、水素原子または置換基を有してもよい炭化水素基である。さらに好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフルオロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはメチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（好ましくはメトキシ等）、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくはベンジル）等である。

## 【0051】

化合物（I）として、好ましくは、 $A_r$ が式

## 【化31】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、このうちA環が、(i)ハロゲン（フルオロ等）、(ii) $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ等）、(iii)ハロゲン

C<sub>1-6</sub>アルコキシ（トリフルオロメトキシ等）、(iv)アミノ、(v)（モノ又はジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(vi)1-ピロリジニル、(vii)ピペリジノ、(viii)1-ピペラジニル、(ix)N-メチル-1-ピペラジニル、(x)N-アセチル-1-ピペラジニル、(xi)モルホリノ、(xii)ヘキサメチレンイミノ、(xiii)イミダゾリル、(xiv)C<sub>1-6</sub>アルキル（メチル等）でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル（プロピル等）、(xv)低級アルキル-カルボニルアミノ（アセチルアミノ等）、(xvi)低級アルキルスルホニルアミノ（メチルスルホニルアミノ等）、(xvii)アミノスルホニル、(xviii)（モノ又はジ）C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、(xix)5ないし7員環状アミノ-スルホニル（（1-ピロリジニル）スルホニル、ピペリジノスルホニル、（1-ピペラジニル）スルホニル、モルホリノスルホニル等）(xx)カルバモイル、(xxi)（モノ又はジ）C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(xxi)5ないし7員環状アミノ-カルボニル（（1-ピロリジニル）カルボニル、ピペリジノカルボニル、（1-ピペラジニル）カルボニル、モルホリノカルボニル等）、(xxii)シアノ等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環〔より好ましくはA環がアミノスルホニル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環〕；

B a 環、C''環及びD''環はそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく；

R<sup>1</sup>は(1)水素原子、(2)それぞれヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>7-16</sub>アルキル基または(3)式-(C=O)-R<sup>2'</sup>、-(C=O)-N R<sup>2'</sup>R<sup>3'</sup>もしくは-SO<sub>2</sub>R<sup>2'</sup>〔式中、R<sup>2'</sup>及びR<sup>3'</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す。〕で表される基；

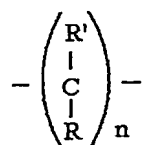
【0052】

$n$ が2；

$R$ および $R'$ がそれぞれ水素原子またはフッ素（より好ましくは水素原子）；

すなわち、

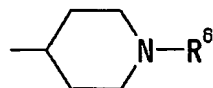
【化32】



が $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2-$ または $CF_2CH_2-$ ；

$Y$ が式

【化33】



〔式中の記号は上記と同意義を示す。〕で表される基で、

$R^6$ が①水素原子、②シアノ、ヒドロキシ、（モノまたはジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ（ジエチルアミノ等）、ピリジルおよび（ $C_{1-6}$ アルキル（エチル等）で）エステル化されていてもよいカルボキシから選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル、イソプロピル等）、③ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（メチル、*t*-ブチル等）、ハロゲノ $C_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、（ $C_{1-6}$ アルキル等で）エステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（ $OCH_2CO_2H$ 、 $OCH_2CO_2Et$ 等）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイルまたはホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等）および $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル（ベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、フェニルエチル等）、④（ $C_{1-6}$ アルキル（エチル等）等で）エステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（メチル、プロピル等）または⑤（モノまたはジ） $C_{1-6}$ アルキルアミノ（ジメチルアミノ等）で置換されていてもよい

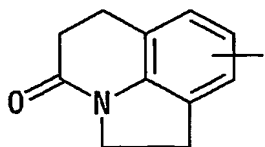


C<sub>1</sub> - 6 アルキル-カルボニル (アセチル等) である化合物等が挙げられる。

【0053】

化合物 (I) として、さらに好ましくは、A<sub>r</sub> が式

【化34】



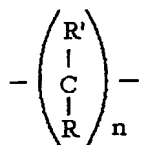
で表される基；

n が 2 ；

R および R' がそれぞれ水素原子またはフッ素（より好ましくは水素原子）；

すなわち、

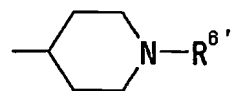
【化35】



が  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHFCH_2-$  または  $CF_2CH_2-$  ；

Y が式

【化36】



〔式中、R<sup>6'</sup> はハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいベンジルを示す。〕で表される基である化合物等が挙げられる。

【0054】

特に好ましくは、8 - [3 - [1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] - 1 - オキソプロピル] - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリン - 4 - オン、  
8 - [3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - オキソプロピル]

ル] -1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン-4-オン、

8-[3-[1-[(2-ヒドロキシフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン-4-オン、

8-[2-フルオロ-3-[1-[(3-フルオロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン-4-オン、

またはその塩等が挙げられるが、本発明の結晶が有効成分の安定性や有効性の面から最も好適である。

### 【0055】

化合物 (I) またはその塩は自体公知の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。具体的には、上記式中、

(1) Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」が縮合環を形成しない場合、特開平3-173867号 (EP-A-0378207号)、特開昭64-79151号 (EP-A-0296560号) 記載の方法等、

(2) Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」が置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、特開平5-140149号 (EP-A-0487071号)、特開平6-166676号 (EP-A-0560235号)、特開平6-206875号 (EP-A-0567090号)、特開平2-169569号 (USP 4,895,841号) 記載の方法等、

(3) Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」が置換基を有していてもよい2環式複素環と縮合する場合、あるいは2つの同一または異なった単環 (但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である) と縮合する場合、特開平7-206854号 (EP-A-0607864号) 記載の方法等、および

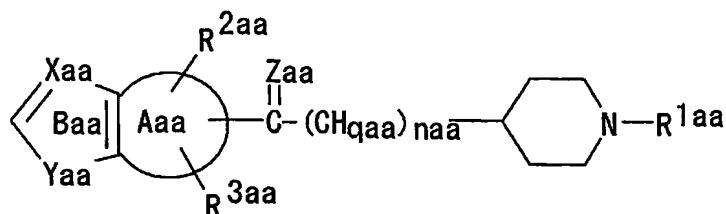
(4) Arで示される「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換

基を有していてもよい」が置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合、特開平7-309835 (EP-A-0655451号) 記載の方法等に準じて目的物を製造すればよい。

【0056】

2) 式

【化37】



〔式中、C=Zaaを含む側鎖、R<sup>2aa</sup>あるいはR<sup>3aa</sup>のうちひとは、環Baaの\*で示した炭素原子に結合し、環Aaaはベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレノ、ピロロ、チアゾロあるいはイミダゾロを示し、R<sup>1aa</sup>はフェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル、シンナミルまたはヘテロアリールメチル（ここでヘテロアリール基としては、イミダゾロ、チアゾロ、チエノ、ピリドまたはイソオキサゾロを示す）を示し、フェニルおよびヘテロアリール基はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロゲンから選ばれる置換基を1～2個有していてもよい。R<sup>2aa</sup>およびR<sup>3aa</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、1～3個のフッ素で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、COOR<sup>4aa</sup>、CONHR<sup>4aa</sup>、NR<sup>4aa</sup>R<sup>5aa</sup>、NR<sup>4aa</sup>COR<sup>5aa</sup>またはSO<sub>paa</sub>CH<sub>2</sub>Ph（ここでpaaは0、1または2を示す）を示すか、R<sup>2aa</sup>とR<sup>3aa</sup>は隣接する炭素原子と共に5ないし6員環（環の構成原子は、炭素、窒素、酸素）、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシあるいはラクタム環を形成してもよい。また、R<sup>4aa</sup>およびR<sup>5aa</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、NR<sup>4aa</sup>R<sup>5aa</sup>のR<sup>4aa</sup>およびR<sup>5aa</sup>は隣接する窒素原子と共に窒素原子を少なくとも1個含む4ないし8員環（環の他の構成原子は炭素、酸素または窒素である。）を形成してもよい。またNR<sup>4aa</sup>COR<sup>5aa</sup>のR<sup>4aa</sup>およびR<sup>5aa</sup>は隣接する窒素原子および炭素原子と共に4ないし8員ラクタム環を形成してもよい。Xaaは

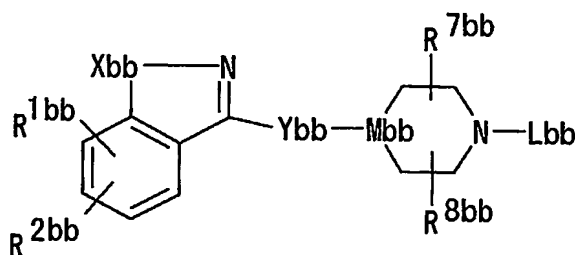
窒素あるいはCHを、Yaaは酸素、イオウあるいはNR<sup>6aa</sup>を示す。R<sup>6aa</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、CO-C<sub>1-6</sub>アルキルあるいはSO<sub>2</sub>-フェニル（ここで、フェニル基はC<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい）を示す。naaは1ないし4の整数を、それぞれのq<sup>aa</sup>は独立して1ないし2を、Zaaは酸素あるいはイオウを示す。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-(2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルベンゾ[b]チエ-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン、1-(6-メチルインドール-2-イル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、WO 93/07140記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0057】

3) 式

### 【化38】



〔式中、R<sup>1bb</sup>およびR<sup>2bb</sup>はそれぞれ、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、式：COR<sup>5bb</sup>、-COOR<sup>5bb</sup>、-CONHR<sup>5bb</sup>、-NR<sup>5bb</sup>R<sup>6bb</sup>またはNR<sup>5bb</sup>COR<sup>6bb</sup>（式中、R<sup>5bb</sup>およびR<sup>6bb</sup>はそれぞれi) 水素原子、ii) C<sub>1-6</sub>アルキル、iii) ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1または2個それぞれ有していてもよいフェニルまたはベンジル；または

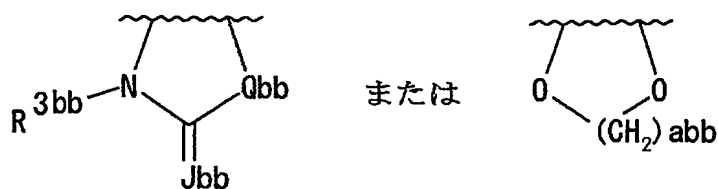
NR<sup>5bb</sup>R<sup>6bb</sup>のR<sup>5bb</sup>とR<sup>6bb</sup>とは一緒になって4ないし8員含窒素環を形成、

NR<sup>5bb</sup>COR<sup>6bb</sup>のR<sup>5bb</sup>とR<sup>6bb</sup>とは一緒になって4ないし8員ラクタム環を形成する)で表される基、1ないし3個のフッ素で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、式: SO<sub>pbb</sub>CH<sub>2</sub>-フェニル または SO<sub>pbb</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル (式中、pbbは0、1または2を示す)で表される基、ピリジルメチルオキシ、チエニルメチルオキシ、2-オキサゾリル、2-チアゾリルまたはベンゼンスルホンアミド (該フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジル、ベンゼンスルホンアミド、ピリジルメチルオキシ、チエニルメチルオキシ、2-オキサゾリル、2-チアゾリルは、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1または2個を有していてもよい) ; または

R<sup>1bb</sup>およびR<sup>2bb</sup>は隣接する炭素原子に結合する場合およびX<sup>bb</sup>が酸素、硫黄またはNR<sup>4bb</sup> (R<sup>4bb</sup>は、水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルである) である場合、これらが結合する炭素原子と一緒にになって式

【0058】

【化39】



[式中、J<sup>bb</sup>は酸素、硫黄またはNR<sup>4bb</sup>、

a<sup>bb</sup>は1または2、

R<sup>3bb</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル

Q<sup>bb</sup>は酸素、硫黄、NH、CHCH<sub>3</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH=CH- または (CH<sub>2</sub>)<sub>1bb</sub>、および

1<sup>bb</sup>は1ないし3の整数を示す。]で表される基を形成；

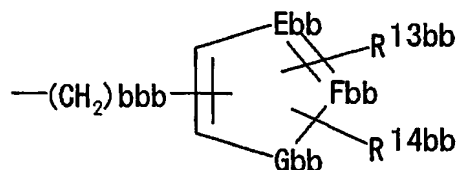
X<sup>bb</sup>は酸素、硫黄、-CH=CH-、-CH=N-、-NH=CH-、-N=N- または NR<sup>4bb</sup> (R<sup>4bb</sup>は上記と同意義) ；

Ybbは  $-(CH_2)_{mbb}-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{nbb}-$ 、 $-NR^{4bb}(CH_2)_{mbb}-$  または  $-O(CH_2)_{mbb}-$  ( $R^{4bb}$ は上記と同意義、 $nbb$ は0ないし3の整数、 $mbb$ は1ないし3の整数；

Mbbは  $-CH-$  または窒素；

Lbbはi) ハロゲン、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-6$ アルコキシ、 $C_1-6$ アルコキシカルボニルまたは $C_1-6$ アルキルカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいフェニルまたはフェニル- $C_1-6$ アルキル、ii) シンナミル、iii) ピリジルメチル、またはiv) 式：

【化40】



〔式中、 $bbb$ は1ないし4の整数、

$R^{13bb}$ および $R^{14bb}$ はそれぞれ水素、 $C_1-4$ アルキル、ハロゲンまたはフェニル、

$Ebb$ および $Fbb$ はそれぞれ  $-CH-$  または窒素、

$Gbb$ は酸素、硫黄または  $NR^{4bb}$  ( $R^{4bb}$ は上記と同意義) を示す。但し、 $Ebb$ および $Fbb$ が両者とも窒素の場合、 $R^{13bb}$ および $R^{14bb}$ の一方は存在せず。〕で表される基；

$R^{7bb}$ および $R^{8bb}$ はそれぞれ水素、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-6$ アルコキシカルボニル、 $C_1-6$ アルキルカルボニルまたは $C_1-6$ アルコキシを示す。但し、該 $C_1-6$ アルコキシは窒素に隣接する炭素原子には結合しない。〕

で表される化合物またはその塩。具体例としては、3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5,6,8-トリヒドロ-7H-イソキサゾロ[4,5-g]キノリン-7-オン、6,8-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-7H-ピロロ[5,4-g]-1,2-ベンズイソキサゾール-7-オン、5,7-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリル]エチル]-6H-ピロロ[5,

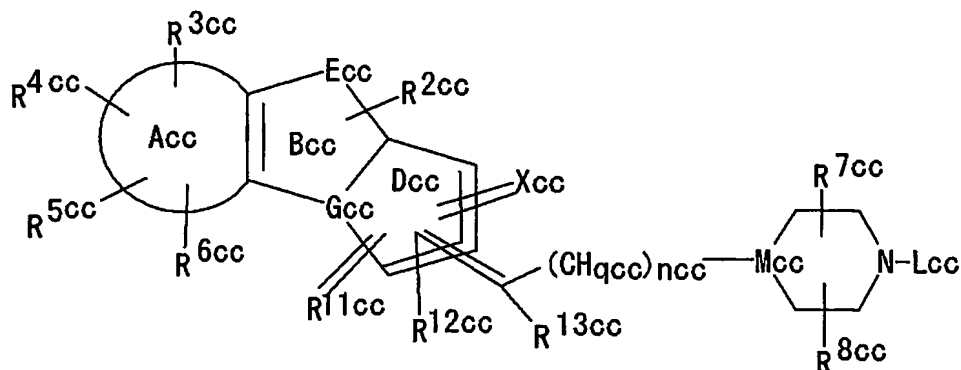
4-f] - 1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特表平6-500794号公報(WO 92/17475)記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0059】

4) 式

【化41】



〔式中、環Accはベンゾ、チエノ、ピリド、ピラジノ、ピリミド、フラノ、セレンロまたはピロロ；

R2ccは水素、C1-4アルキル、ベンジル、フルオロまたはシアノ；

R3cc、R4cc、R5ccおよびR6ccはそれぞれ、水素、C1-6アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、-COOR9cc、-CONHR9cc、-NR9cc、R10cc、-NR9ccCOR10cc、または1ないし3個のフッ素原子で置換されていてもよいC1-6アルキル；SO<sub>pcc</sub>CH<sub>2</sub>-フェニル（pccは0、1または2）、ピリジルメチルオキシまたはチエニルメチルオキシ（該フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ピリジルメチルオキシおよびチエニルメチルオキシは、ハロゲン、C1-4アルキル、トリフルオロメチル、C1-4アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい）；または

R3cc、R4cc、R5ccおよびR6ccの2つは、隣接する炭素原子と一緒にあって、該隣接炭素原子と共に環の各原子が炭素、窒素または酸素である飽和5または6員環（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはラクタ

ム環)を形成;

$R^9cc$ および $R^{10}cc$ はそれぞれ水素または $C_{1-6}$ アルキル、または  
 $NR^9ccR^{10}cc$ の $R^9cc$ および $R^{10}cc$ は一緒になって環の1つの原子が窒素であり、他が炭素である4ないし8員環状アミノ基を形成、または  
 $NR^9ccCOR^{10}cc$ の $R^9cc$ および $R^{10}cc$ は、一緒になって4ないし8員環状ラクタム環を形成;

### 【0060】

$Gcc$ は炭素または窒素;

$Ecc$ は炭素、窒素、酸素、硫黄、スルホキシドまたはスルホン;

### 【化42】

— — —

は単結合または二重結合;

環 $Dcc$ の1-、2-または3-位のいずれかにある炭素がカルボニル基に隣接している場合、適宜窒素で置換されていてもよい(該炭素は環 $Dcc$ の1-、2-または3-位にあるため環はラクタム環となる);

$Xcc$ はO、S、 $NOR^{1cc}$ 、水素または $C_{1-6}$ アルキル(但し、 $Xcc$ が結合している環 $Dcc$ の原子が炭素であり、 $Xcc$ がO、S、 $NOR^{1cc}$ であるときのみ、 $Xcc$ は環 $Dcc$ に二重結合する);

$R^{1cc}$ は水素または $C_{1-6}$ アルキル;

$qcc$ は1または2;

環 $Dcc$ がラクタム環の場合、 $ncc$ は1ないし3の整数、環 $Dcc$ がラクタム環ではない場合、 $ncc$ は0または1ないし3の整数;

$Mcc$ は炭素または窒素;

$Lcc$ はフェニル、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル、シンナミルまたはピリジルメチル(該フェニルおよびフェニル- $C_{1-6}$ アルキルは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルおよびハロゲンから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい);

$R^{11cc}$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコ



キシまたは酸素；

R<sup>12</sup>cc および R<sup>13</sup>cc はそれぞれ、水素、フルオロ、ヒドロキシ、アセトキシ、o-メシレート、o-トシレート、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシ；または

R<sup>12</sup>cc および R<sup>13</sup>cc の両者が炭素原子に結合している場合、それらが結合している原子と一緒に環の各原子が炭素または酸素である 3 ないし 5 員環を形成；

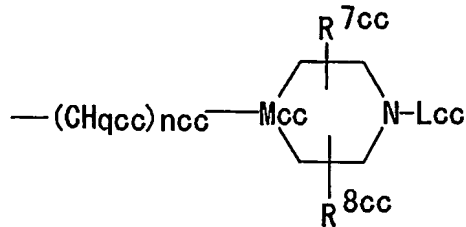
R<sup>7</sup>cc および R<sup>8</sup>cc はそれぞれ、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシ（該C<sub>1-6</sub>アルコキシは、窒素、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルおよびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルに隣接している炭素とは結合しない）；または

R<sup>8</sup>cc および R<sup>12</sup>cc はそれらが結合している原子と一緒に 4 ないし 7 員飽和炭素環を形成する（上記炭素原子の 1 つは、酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい）。

#### 【0061】

但し、（a）Eccが炭素、窒素、酸素、硫黄、スルホキシドまたはスルホンの場合、Gccは炭素であり；（b）Gccが窒素の場合、Eccは炭素または窒素であり；（c）EccとGccの両者が窒素の場合、Gccが炭素であり、Eccが酸素、硫黄、スルホキシドまたはスルホンの場合、R<sup>2</sup>ccはなく；（d）環Dccの1-、2-および3-位の原子の各々は1つをこえた二重結合で結合することはない；（e）R<sup>11</sup>ccが酸素の場合、環Dccに二重結合し、R<sup>11</sup>ccが酸素以外の場合、環Dccに一重結合し；（f）XccとR<sup>11</sup>ccの両者が酸素で、かつ各々環Dccの1-および3-位の炭素に結合している、または各々環Dccの3-および1-位の炭素に結合している場合、環Dccの2-位の炭素は窒素で置換されており；（g）

## 【化 4 3】



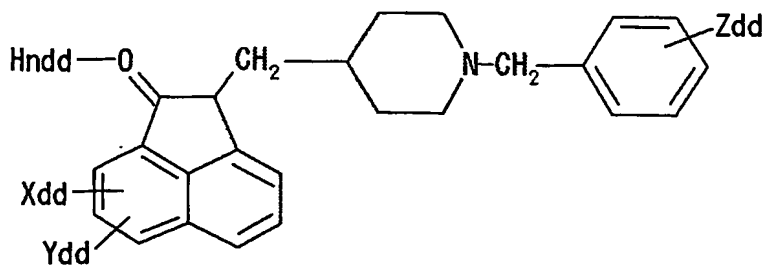
を含有する炭化水素基が結合している位置に隣接する位置でX<sup>cc</sup>が環D<sup>cc</sup>に結合する。) で表される化合物またはその塩。具体例としては、2, 3-ジヒドロ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチレン]-1H-ピロロ[1, 2-a]インドール-1-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-メチル-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチレン]-シクロペント[b]インドール-3-オン、2, 3-ジヒドロ-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-1H-ピロロ[1, 2-a]ベンズイミダゾール-1-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-ピロロ[3, 4-b]インドール-3-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-234845号公報(EP-A-441517)記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0062】

5) 式

## 【化 4 4】



〔式中、X<sup>dd</sup>は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシまたはニトロ；Y<sup>dd</sup>は水素または低級アルコキシ；またはX<sup>dd</sup>とY<sup>dd</sup>はいっしょに結合して基-OCH<sub>2</sub>O-を形成(この場合にはベンゼン環部分のX<sup>dd</sup>とY<sup>dd</sup>の各位置は互い

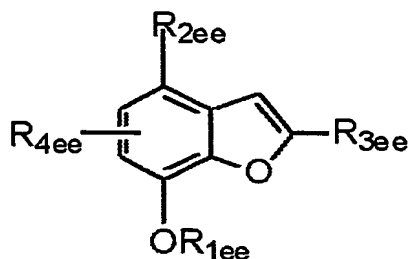
に隣接していなければならない) ; Zddは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはニトロ ; nddは0または1である。] で表される化合物またはその塩。具体例としては2-[(N-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1(2H)-アセナフチレン-1-オン、2-[[N-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]メチル]-2a, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1(2H)-アセナフチレン-1-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平6-116237号公報(EP-A-517221, USP 5, 106, 856)記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0063】

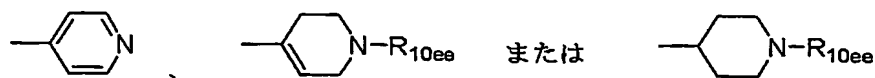
6) 式

#### 【化45】



[式中、R1eeは水素、低級アルキル、アリール低級アルキル、CONHR11eeまたはCONR6eeR7ee ; R2eeは水素、シアノ、CH2NR8eeR9ee、CONHR5eeまたはCONR6eeR7ee ; R3eeは

#### 【化46】



(ここで、R10eeは水素、低級アルキル、アリール低級アルキル、CONHR5ee、CONR6eeR7ee、アシル、アシルオキシ低級アルキルまたはアシルオキシアリール低級アルキルである) ; R4eeは水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ ; R5eeは水素、低級アルキルまたはアリー

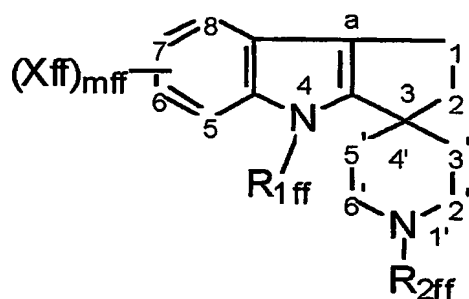
ル低級アルキル； $R_{6ee}$ は低級アルキルまたはアリール低級アルキル； $R_{7ee}$ は低級アルキルまたはアリール低級アルキル； $R_{8ee}$ は水素、低級アルキル、アリール低級アルキルまたはアシル； $R_{9ee}$ は水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキル； $R_{11ee}$ は低級アルキル、アリールまたはアリール低級アルキルである。但し、 $R_{1ee}$ が水素または低級アルキルである場合、 $R_{2ee}$ は水素ではない。] で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-メチル-4-(4-シアノ-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル) ピペリジン、1-メチル-4-(4-N, N-ジエチルアミド-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル) ピペリジン、1-メチル-4-(4-N, N-ジエチルアミノメチル-7-メトキシ-2-ベンゾフラニル) ピペリジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 7-109275 号公報記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0064】

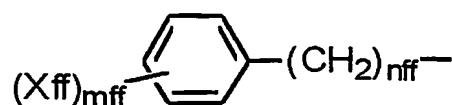
7) 式

## 【化 4 7】



[式中、 $X_{ff}$ は水素、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシまたはトリフルオロメチル； $m_{ff}$ は1または2； $R_{1ff}$ は水素または低級アルキル； $R_{2ff}$ は水素、式

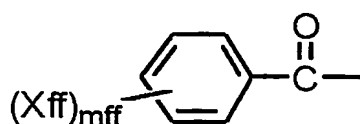
## 【化 4 8】



(式中、 $n_{ff}$ は1または2、 $X_{ff}$ および $m_{ff}$ は上記と同意義を示す) で表される

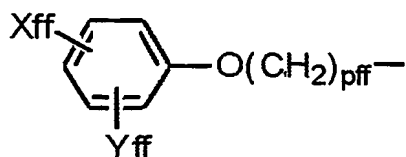
基、式

【化 49】



(式中、Xffとmffは上記と同意義を示す) で表される基、または式

【化 50】



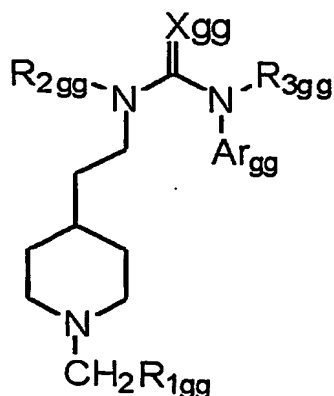
(式中、Xffは上記と同意義、Yffは水素または式:  $\text{COR}_{4ff}$  (式中、 $\text{R}_{4ff}$ は水素または低級アルキルを示す)、pffは2または3を示す) である。] で表される化合物またはその塩。具体的には、1, 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4-メチル-1'-フェニルメチルスピロ [シクロペント [b] インドール-3 (2H), 4'-ピペリジン]、1, 4-ジヒドロ-4-メチル-1'-(4-メトキシフェニル) メチルスピロ [シクロペント [b] インドール-3 (2H), 4'-ピペリジン] 等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、WO 97/37992記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0065】

8) 式

【化 51】



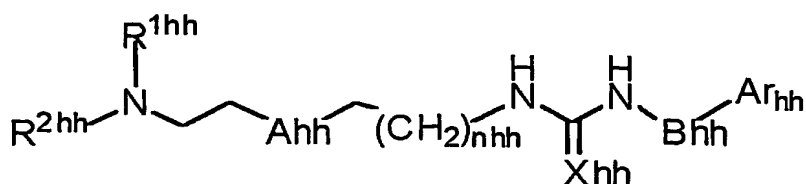
〔式中、 $R_{1g}$  は  $C_{5-7}$  シクロアルキル基、フェニル基、または  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ニトロ基若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基； $R_{2g}$  および  $R_{3g}$  は、互いに独立して水素原子または  $C_{1-4}$  アルキル基； $X_{gg}$  はイオウ原子、酸素原子、 $CH-NO_2$  基または  $N-R_{5g}$  基（ここで  $R_{5g}$  は水素原子、ヒドロキシル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、シアノ基または  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基； $Argg$  は、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アシル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基から選ばれる置換基を 1 若しくは 2 以上それぞれ有していてもよいピリジル基またはフェニル基を意味する。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、 $N$ -フェニル- $N'$ -[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-1,1-ジアミノ-2-ニトロエチレン、1-(2-ピリジル)-3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]チオ尿素、1-フェニル-2-ヒドロキシ-3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]グアニジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 5-148228 号公報 (EP-A-516520) に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0066】

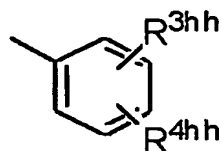
9) 式

【化 52】



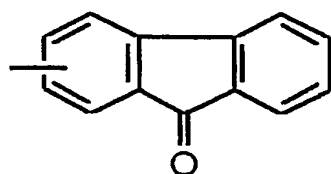
〔式中、 $R_{1hh}$  は  $C_{1-4}$  アルキル基、 $R_{2hh}$  は  $C_{5-7}$  シクロアルキル基、 $C_{5-7}$  シクロアルキル-メチル基、ベンジル基、または  $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ハロゲン原子若しくはニトロ基を有するベンジル基； $A_{hh}$  は酸素原子またはメチレン基； $B_{hh}$  は直接結合、メチレン基またはカルボニル基； $A_{rhh}$  はピリジル基、下式のフェニル基、

## 【化53】



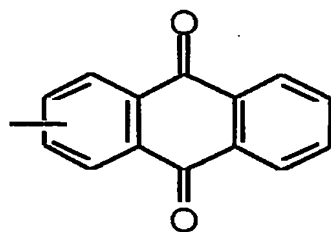
(ここで、 $R^{3hh}$ と $R^{4hh}$ は互いに独立して、水素、ハロゲン原子、ニトロ基、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、フェニル基またはトリフルオロメトキシ基を意味する)、下式のおキソフルオレニル基、

## 【化54】



下式のアキソアントラセニル基、

## 【化55】



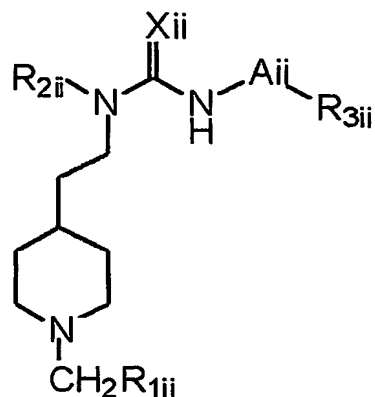
またはナフチル基を、 $n_{hh}$ は1または2を、 $X_{hh}$ は酸素原子またはイオウ原子を意味する。)で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-[2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]エチル]-3-(3-ニトロベンゾイル)チオ尿素、1-[2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]エチル]-3-(9-オキソ-2-フルオレノイル)チオ尿素等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平5-194359号公報(EP-A-526313)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0067】

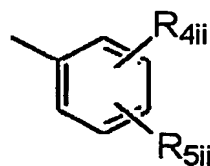
10) 式

## 【化56】



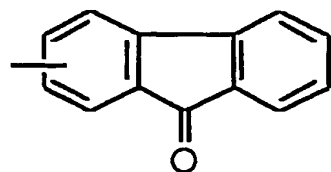
〔式中、 $R_{1ii}$ はC5-7シクロアルキル基、フェニル基、またはC1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基； $R_{2ii}$ は水素原子またはC1-4アルキル基； $X_{ii}$ は酸素原子またはイオウ原子； $A_{ii}$ はメチレン基、カルボニル基またはスルホニル基； $R_{3ii}$ は①式

## 【化57】



(ここで、 $R_{4ii}$ と $R_{5ii}$ は互いに独立して、水素、ハロゲン原子、ニトロ基、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アシル基、ベンゾイル基、C1-4アルキルスルホニル基またはトリフルオロメトキシ基を表すか、または $R_{4ii}$ と $R_{5ii}$ が一緒になってメチレンジオキシ基を形成)で表される基、②式

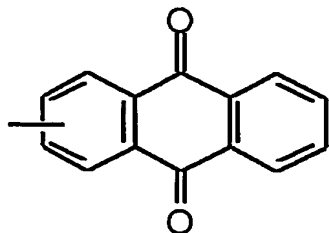
## 【化58】



で表される基または③式



## 【化59】



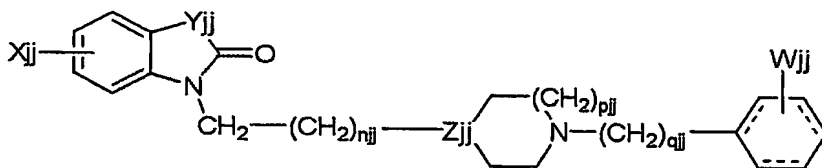
で表される基；但し、Xiiが酸素原子を表すときは、Aiiはメチレン基以外の基を表す。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-(3-ニトロベンゾイル)-3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]チオ尿素、1-(9,10-ジオキソ-2-アントラセノイル)-3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]チオ尿素等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特表平6-507387号公報(WO 92/14710)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0068】

11) 式

## 【化60】



〔式中、njjは1、2または3であり；pjjは1または2であり；qjjは1または2であり；Xjjは独立して水素、低級アルキル、アリール、アリールオキシ、CN、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキルスルホンアミド、NHCORjj（ここで、Rjjは低級アルキルまたはアリールである）、NR1jjR2jj（ここで、R1jjおよびR2jjは独立して水素または低級アルキルであるか、一緒になって環を形成する）、CO2Rjj（ここで、Rjjは低級アルキルである）、または場合によっては、さらに低級アルキルにより置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル若しくはビスシクロアルキルから選択される1個以上の置換基であり；YjjはCOまたはCR3

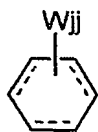
$j j R_4 j j$  (ここで、 $R_3 j j$  および  $R_4 j j$  は独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシであるか、または一緒になって環状アセタールを形成する) であり;  $Z j j$  は N または CH であり;

## 【化 6 1】



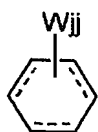
は場合によっては置換されたフェニルまたはシクロヘキシル基である (ここで、 $W j j$  は独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンから選択される 1 個以上の置換基である) ] で表される化合物 (但し、 $n j j = 1$ 、 $p j j = 1$ 、 $q j j = 1$ 、 $X j j = H$ 、 $Y j j = C O$ 、 $Z j j = N$  かつ

## 【化 6 2】



が未置換フェニルである化合物、および  $n j j = 2$ 、 $p j j = 1$ 、 $q j j = 1$ 、 $X j j = H$ 、 $Y j j = C O$ 、 $Z j j = N$  かつ

## 【化 6 3】



が 4-クロロフェニルである化合物を除く)、その立体異性体、光学異性体、ラセミ体またはそれらの塩。具体例としては、5-シロヘキシル-1, 3-ジヒドロ-1-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-2H-インドール-2-オン等が挙げられる。

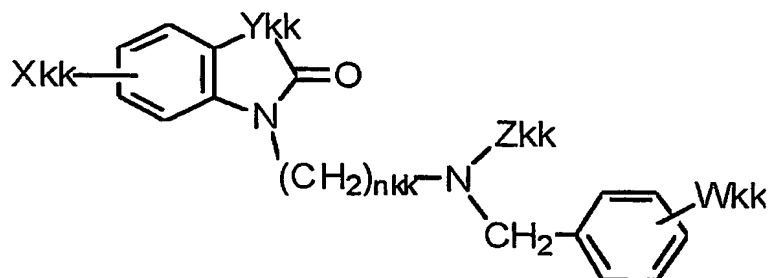
上記化合物またはその塩は、特表平 7-502272 号公報 (WO 93/1

2085)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0069】

12) 式

【化64】



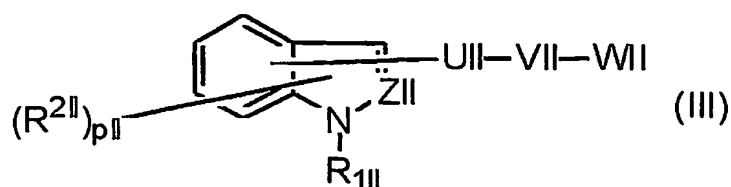
〔式中、 $n_{kk}$ は3、4、5、6または7； $X_{kk}$ は独立して水素、低級アルキル、アリール、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、 $-NHCOR_{kk}$ （ここで、 $R_{kk}$ は低級アルキルまたはアリールである）、 $-NR_{1kk}R_{2kk}$ （ここで、 $R_{1kk}$ および $R_{2kk}$ は独立して水素または低級アルキルであるか、または一緒になって環を形成する）、または場合によっては、さらに低級アルキルにより置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル若しくはビスシクロアルキルから選択される1個以上の置換基； $Y_{kk}$ はCOまたは $CR_{3kk}R_{4kk}$ （ここで、 $R_{3kk}$ および $R_{4kk}$ は独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシであるか、または一緒になって環状アセタールを形成する）； $Z_{kk}$ は低級アルキル；そして、 $W_{kk}$ は独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンから選択される1個以上の置換基である。〕で表される化合物、その立体異性体、光学異性体、ラセミ体またはそれらの塩。具体例として、5-シクロヘキシル-1,3-ジヒドロ-1-[5-(N-エチル-N-フェニルメチルアミノ)ペンチル]-2H-インドール-2-オン、5-シクロヘキシル-1-[5-(N-エチル-N-フェニルメチルアミノ)ペンチル]-1H-インドール-2,3-ジオン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特表平8-511515号公報(WO 94/29272)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0070】

13) 式

【化65】

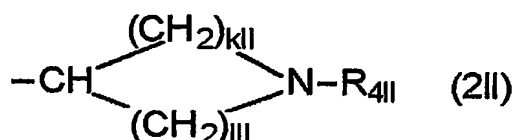


〔式中、 $R_{111}$  および  $R_{211}$  は、それぞれ水素原子、下記置換基群 A11 より選択された基、または下記置換基群 A11 より選択された 1 ないし 3 個の置換基（同一または異なって）をそれぞれ有していてもよいアリール基、アラルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールアミノ基、アリールアミノアルキル基、複素環基、複素環アルキル基若しくは複素環アミノアルキル基； $p_{11}$  は 1 ないし 3 の整数を示す。； $U_{11}$  は式： $-CO-$  または  $-CH(OR_{311})-$  で表される基（式中、 $R_{311}$  は水素原子または水酸基の保護基を示す）； $V_{11}$  は式： $-(CH=CH)m_{11}-(CH_2)n_{11}-$  で表される基（式中、 $m_{11}$  は 0 ないし 2、 $n_{11}$  は 0 ないし 7 の整数を示す。但し、 $m_{11}$  および  $n_{11}$  が同時に 0 であることはない）； $W_{11}$  は環内窒素原子上に  $V_{11}$  と結合点を有する含窒素複素環基、

【0071】

式

【化66】



で表される基（式中、 $k_{11}$  および  $l_{11}$  は同一または異なって 1 ないし 4、 $R_{411}$  は後記の  $R_{511}$  および  $R_{611}$  と同意義を有する）；上記一般式 (211) において、環アルキレン基が 5 または 6 員環を形成するとき、該 5 または 6 員環中のエチレン基と 1 または 2 個のベンゼン環が縮合してなる基、または式： $-NR_{511}R_{611}$  で表される基（式中、 $R_{511}$  および  $R_{611}$  はそれぞれ、水素原子、下記置換基群 A11 より選択される基、または下記置換基群 A11 より選択された 1 ないし 3 個の置換基（同一または異なって）をそれぞれ有していてもよいア

リール基、アリールカルボニル基、アラルキル基、複素環基若しくは複素環アルキル基を示す。)を示す。

置換基群 A11:

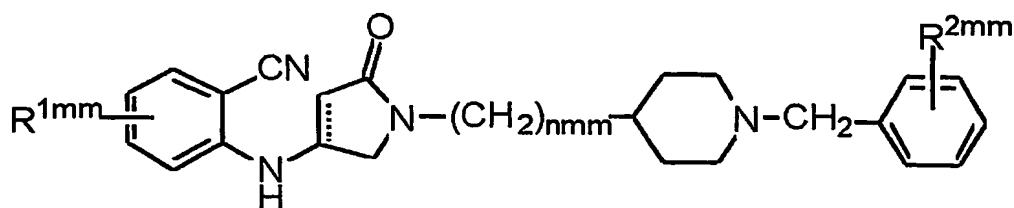
低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、アラルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノアルキル基、低級アルキニルアミノアルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルフォニル基、低級アルキルスルフォニル基、ハロゲノアルキルスルフォニル基、低級アルカノイル基、アリールカルボニル基、アリールアルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲノ低級アルキル基、N-低級アルキニル、N-シアノアミノ基、N-低級アルキニルおよびN-メチルアミノメチル基。]で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-メチル-3-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)プロピオニル]インドール、1-メチル-3-[3-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]プロピオニル]-5-フルオロインドール、1-メチル-3-[3-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル]プロピオニル]インダゾール等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平6-41070号号公報(E P-A-562832)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0072】

14) 式

【化67】



[式中、R<sup>1mm</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基；R<sup>2mm</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基；nmmは0～7の整数；破線は二重結合が存在してもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩。具体例としては、N-[1-[4-(1-ベン

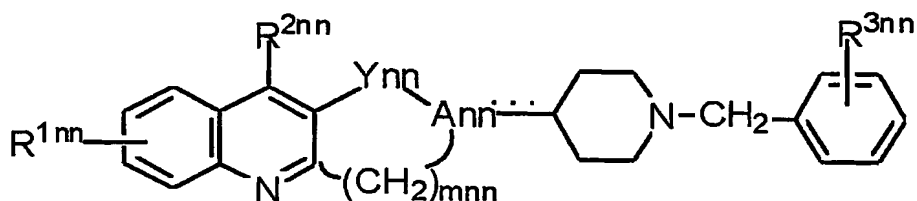
ジルピペリジル) エチル] - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 4 - イル] - 2 - アミノベンゾニトリル、N - [1 - [4 - (1 - ベンジルピペリジル) プロピル] - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 4 - イル] - 2 - アミノベンゾニトリル等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 5 - 9188 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0073】

15) 式

【化 68】



〔式中、

【化 69】



は、 $>N-(CH_2)_{nnn}-$ 、 $>C=$ 、 $>C=CH(CH_2)_{nnn}-$  または  $>CH(CH_2)_{nnn}-$  (ここで  $nnn$  は 0 ~ 7 の整数を示す) ;  $Y_{nn}$  は  $>C=O$  または  $>CHOH$  ;  $R^{1nn}$  は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基 ;  $R^{2nn}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、置換基を有してもよいフェニル基、フェノキシ基、アルカノイルオキシ基または置換基を有してもよいアミノ基 ;  $R^{3nn}$  は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基 ;  $mnn$  は 1 ~ 3 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、9 - アミノ - 2 - [4 - (1 - ベンジルピペリジル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] キノリン - 1 - オン、9 - アミノ - 2 - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリジン - 1 - オン、9 - メトキシ - 2 - [4 - (1 - ベンジルピペリジル) エチル] - 2, 3 - ジヒドロピロロ

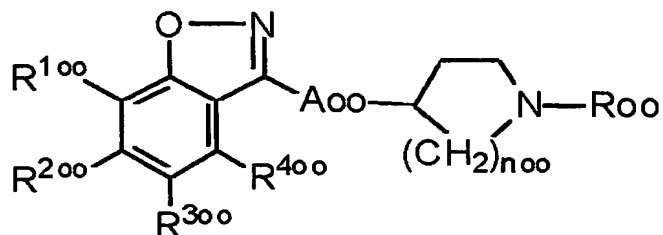
[3, 4-b] キノリン-1-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平5-279355号公報（EP-A-481429）に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0074】

16) 式

【化70】



〔式中、 $R_{00}$ は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、シクロアルキルアルケニル、フェニルアルケニルまたはナフチルアルケニル； $R_{100}$ 、 $R_{200}$ 、 $R_{300}$ および $R_{400}$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、フェニル、フェニルアルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、フェニルアルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アシルオキシ、水酸基、ニトロ、シアノ、 $-NHCOR_{500}$ 、 $-S(O)_{m00}R_{500}$ 、 $-NH SO_2 R_{500}$ 、 $-CONR_{600}R_{700}$ 、 $-NR_{600}R_{700}$ 、 $-OCONR_{600}R_{700}$ 、 $-OCSNR_{600}R_{700}$ 、 $-SO_2NR_{600}R_{700}$  または  $-COOR_{800}$ ；または $R_{100}$ 、 $R_{200}$ 、 $R_{300}$ および $R_{400}$ の隣接するものが相互に結合して、置換基を有してもよい $-O(CH_2)_{p00}-$ 、 $-O(CH_2)_{q00}O-$ 、 $-O(CH_2)_{r00}N(R_{900})-$ 、 $-O(CH_2)_{s00}CON(R_{900})-$ 、 $-N(R_{900})CO-CH=CH-$  またはベンゼン環若しくは複素芳香環を形成する基を示す（ここで、 $R_{500}$ は、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキル； $R_{600}$ および $R_{700}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルを示すか、隣接する窒素原子を結合して複素環を形成する基； $R_{800}$ は、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキル； $R_{900}$ は、水素、アルキル、フェニルアルキルまたはアシル； $m_{00}$ は、0、1または2； $p_{00}$ 、 $q_{00}$ 、 $r_{00}$ および $s_{00}$ は

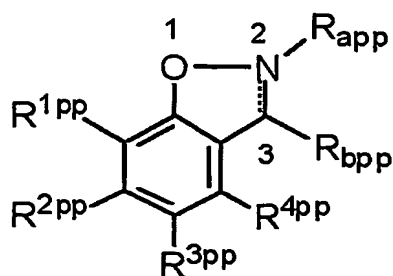
同一または異なって、1、2、または3を示す) ; A<sub>oo</sub>は直鎖または分枝鎖状のアルキレン ; n<sub>oo</sub>は1、2、または3 ; 上記定義中、アルキル、アルケニル、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、シクロアルキルアルキル、フェニルアルキル、ナフチルアルキル、シクロアルキルアルケニル、フェニルアルケニル、ナフチルアルケニル、フェニルアルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ベンゼン環および複素芳香環は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、水酸基、ニトロ、シアノ、 $-\text{NHCOR}^{500}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{m00}\text{R}^{500}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{500}$ 、 $-\text{CONR}^{600}\text{R}^{700}$ 、 $-\text{NR}^{600}\text{R}^{700}$ 、 $-\text{OCONR}^{600}\text{R}^{700}$ 、 $-\text{OCSNR}^{600}\text{R}^{700}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{600}\text{R}^{700}$  または  $-\text{COOR}^{800}$  (ここで、 $\text{R}^{500}$ 、 $\text{R}^{600}$ 、 $\text{R}^{700}$ 、 $\text{R}^{800}$  および  $m_{00}$ は上記と同義である) から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。] で表される化合物またはその塩。具体例としては、3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-6,7-ジメトキシ-1,2-ベンゾイソキサゾール、3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-6-(N-メチルアセトアミノ)-1,2-ベンゾイソキサゾール等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平5-320160号公報(WO 93/04063)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

#### 【0075】

17) 式

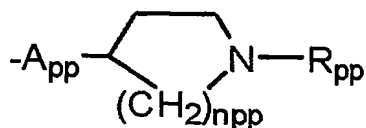
【化71】



[式中、2位と3位の間の結合が単結合を示すとき、 $\text{R}_{\text{app}}$ は式



## 【化 7 2】

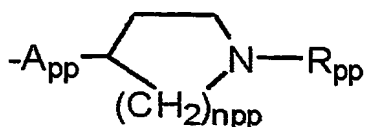


(式中、 $R_{pp}$ は水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、フェニルアルキル、フェニルアルケニル、ナフチルアルキルまたはナフチルアルケニル； $A_{pp}$ は直鎖または分枝鎖状のアルキレン； $n_{pp}$ は1、2、または3を示す)により表される基を示し、 $R_{b\ p\ p}$ は酸素を示す。

## 【0076】

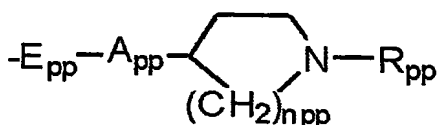
2位と3位の間の結合が二重結合を示すとき、 $R_{a\ p\ p}$ は存在せず、 $R_{b\ p\ p}$ は式

## 【化 7 3】



(式中の各記号は上記と同意義である)により表される基または式

## 【化 7 4】



(式中、 $E_{pp}$ は酸素、硫黄を示し、他の各記号は上記と同意義である)により表される基； $R^1_{pp}$ 、 $R^2_{pp}$ 、 $R^3_{pp}$ および $R^4_{pp}$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、フェニルアルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アシルオキシ、水酸基、ニトロ、シアノ、 $-NHCOR^{5\ pp}$ 、 $-S(O)_{m\ pp}R^{5\ pp}$ 、 $-NH SO_2 R^{5\ pp}$ 、 $-CONR^{6\ pp}R^{7\ pp}$ 、 $-NR^{6\ pp}R^{7\ pp}$ 、 $-OCSNR^{6\ pp}R^{7\ pp}$ 、 $-SO_2NR^{6\ pp}R^{7\ pp}$  または  $-COOR^{8\ pp}$  を示す。(  $R^{5\ pp}$  は、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキル； $R^{6\ pp}$

P および R<sup>7</sup> P P は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルを示すか、隣接する窒素原子と結合して複素環を形成する基；R<sup>8</sup> P P は、水素、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキル；m p p は、0、1または2を示す；上記定義中、アルキル、アルケニル、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、フェニルアルケニル、フェニルアルコキシ、フェノキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ナフチルアルキル、ナフチルアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシおよびヘテロアリールオキシは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、水酸基、ニトロ、シアノ、-NHCOR<sup>5</sup> p p、-S(O)<sub>m</sub> p p R<sup>5</sup> p p、-NH SO<sub>2</sub> R<sup>5</sup> p p、-CONR<sup>6</sup> p p R<sup>7</sup> p p、-NR<sup>6</sup> p p R<sup>7</sup> p p、-OCONR<sup>6</sup> p p R<sup>7</sup> p p、-OCSNR<sup>6</sup> p p R<sup>7</sup> p p、-SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> p p R<sup>7</sup> p p または -COOR<sup>8</sup> p p (R<sup>5</sup> p p、R<sup>6</sup> p p、R<sup>7</sup> p p、R<sup>8</sup> p p および m p p は上記と同意義である) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。] で表される化合物またはその塩。具体例としては、3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-6,7-ジメトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール、6-ベンゾイルアミノ-2-[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)プロピル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3(2H)-オン、6-ベンゾイルアミノ-2-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3(2H)-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 6-41125 号公報 (WO 93/04063) に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

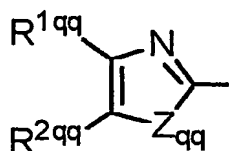
### 【0077】

18) 式

Mqq-Wqq-Yqq-Aqq-Qqq

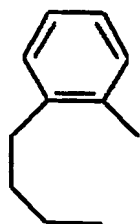
〔式中、Mqqは式：

## 【化 7 5】



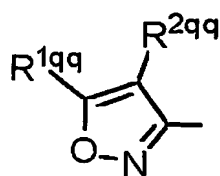
(式中、 $R^{1qq}$ は水素、低級アルキル、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいアリール； $R^{2qq}$ は、水素、低級アルキル、置換基を有していてもよい複素環基または置換基を有していてもよいアリールを表わすか、または、 $R^{1qq}$ と $R^{2qq}$ が互いに結合して、式：

## 【化 7 6】



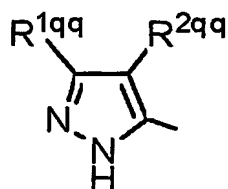
で表される基を形成； $Z_{qq}$ は、SまたはOをそれぞれ示す) で表される基、式：

## 【化 7 7】



(式中、 $R^{1qq}$ および $R^{2qq}$ は上記と同意義を示す) で表される基、または式：

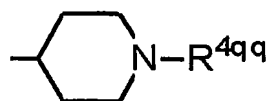
## 【化 7 8】



(式中、 $R^{1qq}$ および $R^{2qq}$ は上記と同意義を示す) で表される基； $W_{qq}$ は

、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレン； $Y_{qq}$ は、低級アルキレン、 $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONR^{3qq}-$ （式中、 $R^{3qq}$ は水素または低級アルキルを示す）の基または式： $-CHR^{7qq}-$ （式中、 $R^{7qq}$ はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを示す）の基； $A_{qq}$ は、結合または低級アルキレン； $Q_{qq}$ は、式： $-NR^{8qq}R^{9qq}$ （式中、 $R^{8qq}$ は低級アルキル； $R^{9qq}$ はアル（低級）アルキルを示す）の基または式：

## 【化79】

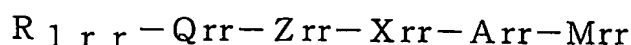


（式中、 $R^{4qq}$ は低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルを示す）で表される基をそれぞれ示す。）で表される化合物またはその塩。具体例としては、4-（ピリジン-3-イル）-5-メチル-2-[[2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）エチル]カルバモイル]チアゾール、2-[[2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）エチル]カルバモイル]-4-（4-クロロフェニル）-5-メチルオキサゾール、5-[[2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）エチル]カルバモイル]-3-（4-ニトロフェニル）ピラゾール等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平5-345772号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0078】

19) 式



〔式中、 $R_{1rr}$ は低級アルキル、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアリアル、置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルまたはアル（低級）アルケニル； $Q_{rr}$ はオキサジアゾールジイル； $Z_{rr}$ は結合またはビニル； $X_{rr}$ は結合、式： $-CONR^{4rr}-$ （式中、 $R^{4rr}$ は水素または低級アルキルを示す）、式： $-CHR^{8rr}-$ （式中、 $R^{8rr}$ はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを示す）、 $-CO-$  または  $-NHCO-$ ； $A_{rr}$ は結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレン； $M_{rr}$ は、低級アルキル、イミ

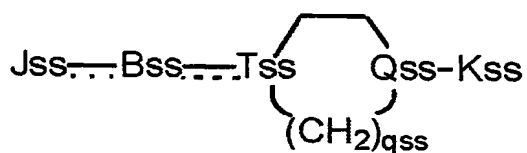
ノ保護基および置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルからなる群から選ばれる 1 個の置換基を有していてもよい少なくとも 1 個の窒素原子を含む複素環基をそれぞれ示す。] で表される化合物またはその塩。具体例としては、5-（キヌクリジン-3-イル）-3-[[2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）エチル]カルバモイル]-1, 2, 4-オキサジアゾール、3-[[2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）エチル]カルバモイル]-5-（4-ニトロフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特表平 7-502529 号公報（WO 93/13083）に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0079】

20) 式

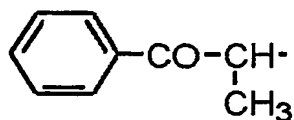
【化 80】



〔式中、Jss は (a) 置換若しくは無置換の次に示す基；(1) フェニル基、(2) ピリジル基、(3) ピラジル基、(4) キノリル基、(5) シクロヘキシル基、(6) キノキサリル基または (7) フリル基、

(b) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価または二価の基；(1) インダニル、(2) インダノニル、(3) インデニル、(4) インデノニル、(5) インダンジオニル、(6) テトラロニル、(7) ベンズスベロニル、(8) インダノリル、(9) 式

【化 81】



で示される基、

(c) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(d) 低級アルキル基、または

(e) 式  $R_{1ss}-CH=CH-$  (式中、 $R_{1ss}$  は水素原子または低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。

$B_{ss}$  は式  $-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-CO-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-NR_{3ss}-(CHR_{2ss})_{nss}-$  (式中、 $R_{3ss}$  は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニル基またはベンジル基を意味する) で示される基、式  $-CO-NR_{4ss}-(CHR_{2ss})_{nss}-$  (式中、 $R_{4ss}$  は水素原子、低級アルキル基またはフェニル基を意味する) で示される基、式  $-CH=CH-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-O-COO-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-O-CO-NH-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-NH-CO-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-CH_2-CO-NH-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-(CH_2)_2-CO-NH-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基、式  $-C(OH)H-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示される基 (以上の式中、 $n_{ss}$  は 0 または 1~10 の整数を意味する。 $R_{2ss}$  は式  $-(CHR_{2ss})_{nss}-$  で示されるアルキレン基が置換基を持たないか、または 1 つまたは 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子またはメチル基を意味する)、式  $=(CH-CH=CH)_{bss}-$  (式中、 $b_{ss}$  は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式  $=CH-(CH_2)_{css}-$  (式中、 $c_{ss}$  は 0 または 1~9 の整数を意味する) で示される基、式  $=(CH-CH)_{dss}=$  (式中、 $d_{ss}$  は 0 または 1~5 の整数を意味する) で示される基、式  $-CO-CH=CH-CH_2-$  で示される基、式  $-CO-CH_2-C(OH)H-CH_2-$  で示される基、式  $-C(CH_3)H-CO-NH-CH_2-$  で示される基、式  $-CH=CH-CO-NH-(CH_2)_2-$  で示される基、式  $-NH-$  で示される基、式  $-O-$  で示される基、式  $-S-$  で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基または低級アルコキシカルボニル基を意味する。

#### 【0080】

$T_{ss}$  は窒素原子または炭素原子を意味する。

$Q_{ss}$  は窒素原子、炭素原子または式  $>N\rightarrow O$  で示される基を意味する。

$K_{ss}$  は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されて

もよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されていてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはアシル基を意味する。

qssは1～3の整数を意味する。

式中、

【化82】

— — —

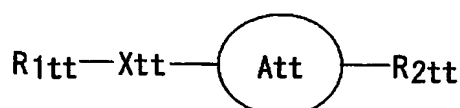
は単結合若しくは二重結合を意味する。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-ベンジル-4-〔(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン、N-〔4'-〔(1'-ベンジルピペリジル)エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド、4-〔4'-〔(N-ベンジル)ピペリジル〕-p-メトキシブチロフェノン、1-〔4'-〔(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開昭64-79151号公報(USP 4, 895, 841)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0081】

21) 式

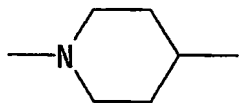
【化83】



〔式中、 $R_{1tt}$ は、置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピラジン、インドール、アントラキノン、キノリン、置換基を有していてもよいフタールイミド、ホモフタールイミド、ピリジンカルボン酸イミド、ピリジン-N-オキサイド、ピラジンジカルボン酸イミド、ナフタレンジカルボン酸イミド、置換基を有していてもよいキナゾリジンジオン、1, 8-ナフタールイミド、ビシクロ[2.2.2]オクト-5-エン-2, 3-ジカルボン酸イミドおよびピロメイルイ

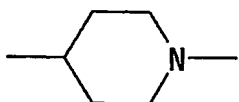
ミドから選ばれるものから誘導される一価の基;  $X_{tt}$ は式  $-(CH_2)_{mtt}-$  (式中、 $mtt$ は0~7の整数を示す) で示される基、式  $-O(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-S(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-NH(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-SO_2NH(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-NHCO(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-NH(CH_2)_{ntt}-CO-$  で示される基、式  $-COO(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-CH_2NH(CH_2)_{ntt}-$  で示される基、式  $-CONR_{3tt}-(CH_2)_{ntt}-$  で示される基 ( $X_{tt}$ の定義中、これまでの式で $ntt$ はいずれも1~7の整数、 $R_{3tt}$ は低級アルキルまたはベンジル基を意味する)、式  $-O-CH_2CH_2CH(CH_3)-$  で示される基、式  $-O-CH(CH_3)CH_2CH_2-$  で示される基、式  $-O-CH_2CH_2CH=$  で示される基、式  $-O-CH_2CH(OH)CH_2-$  で示される基; 環 $A_{tt}$ は式

## 【化84】



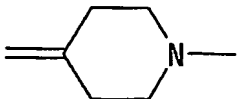
で示される基、式

## 【化85】



で示される基、式

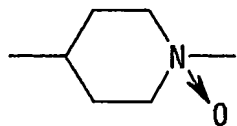
## 【化86】



で示される基、または式

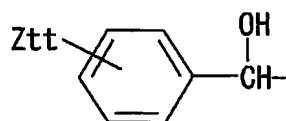


## 【化 87】



で示される基； $R_{2tt}$ は水素原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいベンゾイル基、ピリジル基、2-ヒドロキシエチル基、ピリジルメチル基、または式

## 【化 88】

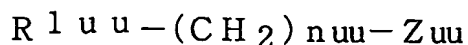


〔式中、 $Z_{tt}$ はハロゲン原子を意味する〕で表される基を示す。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、N-メチル-N-[2-(1'-ベンジルピペリジン-4'-イル)エチル]-4-ベンジルスルホニルベンツアミド、N-[2-(N'-ベンジルピペリジン-4'-イル)エチル]-4-ニトロフタールイミド、N-[2-(N'-ベンジルピペリジン-4'-イル)エチル]-1,8-ナフタールイミド等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開昭62-234065号公報（EP-A-29391）に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

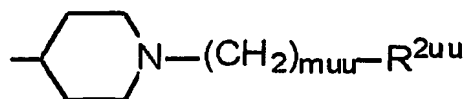
## 【0082】

2.2) 式



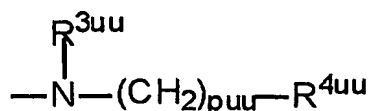
〔式中、 $R^{1uu}$ は置換基を有していてもよい環状アミド化合物から誘導される基； $nuu$ は0または1～10の整数； $Z_{uu}$ は、①式

## 【化 89】



〔式中、 $R^{2uu}$ は置換基を有していてもよいアリール基、シクロアルキル基または複素環基； $muu$ は1～6の整数を意味する〕で示される基、または②式

## 【化90】



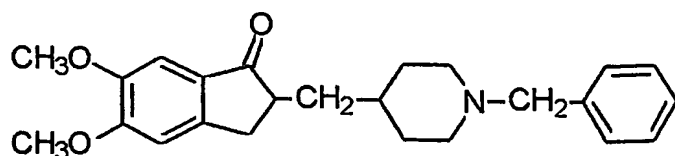
(式中、 $R^{3uu}$ は水素原子または低級アルキル基； $R^{4uu}$ は置換基を有していてもよいアリール基、シクロアルキル基または複素環基； $puu$ は1～6の整数を意味する)で示される基を意味する。但し、 $R^{1uu}$ の定義における置換基を有していてもよい環状アミド化合物がキナゾリジーンオンまたはキナゾリジーンジオンである場合、 $Zuu$ の定義において、 $R^{2uu}$ および $R^{4uu}$ がアリール基である場合は除く。)で表される化合物またはその塩。具体例としては、3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-5-メトキシ-2H-3,4-ジヒドロ-1,3-ベンツオキサジン-2-オン、3-[2-[1-(4-ピリジルメチル)-4-ピペリジル]エチル]-2H-3,4-ジヒドロ-1,3-ベンツオキサジン-2-オン、3-[2-[1-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)-4-ピペリジル]エチル]-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-2,4-ジオン、3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル]-6-メトキシ-2H-3,4-ジヒドロ-1,3-ベンツオキサジン-2,4-ジオン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-235161号公報(E P-A-468187)に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0083】

23) 式

## 【化91】

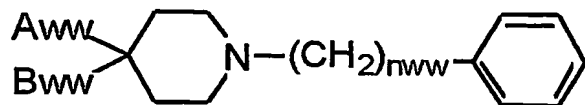


で表される光学活性インダノン誘導体またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平4-21670号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

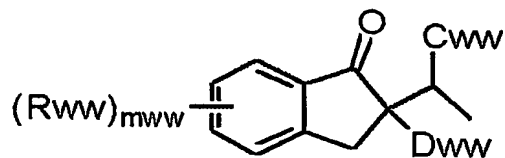
24) 式

## 【化 9 2】



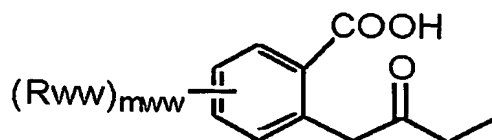
〔式中、 $n_{www}$ は0または1～2の整数； $A_{www}$ は式

## 【化 9 3】



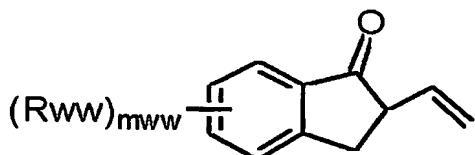
（式中、 $C_{www}$ は水素原子またはヒドロキシ基； $D_{www}$ は水素原子または低級ヒドロキシアシル基； $R_{www}$ は同一または異なって水素原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基； $m_{www}$ は0または1～4の整数を意味する）で表される基、または式

## 【化 9 4】



（式中、各記号は上記と同意義）で表される基； $B_{www}$ は水素原子またはヒドロキシ基を示し； $A_{www}$ と $B_{www}$ が二重結合を形成し、式

## 【化 9 5】



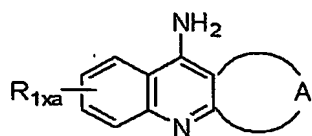
（式中、各記号は上記と同意義）で表される基を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-1-インダノン-2-イル)ヒドロキシメチルピペリジン、1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシメチル-1-インダノン-2-イル)メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[3-(4,5-ジメトキシ-2-カルボキシフェニル)-2-オキシ]プロピルピペリジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 9-268176 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0084】

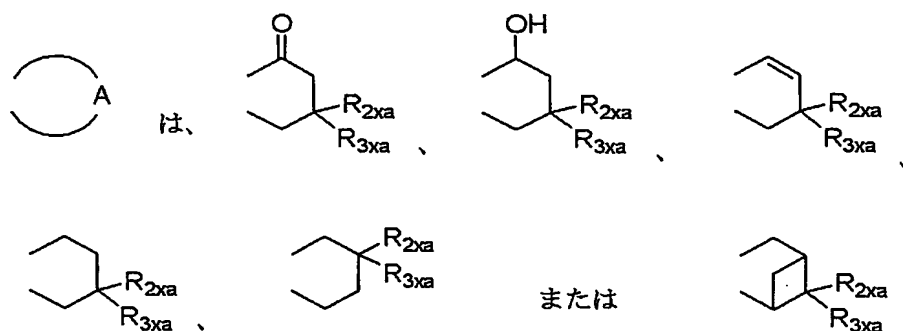
25) 式

## 【化 96】



〔式中、 $R_{1xa}$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基、

## 【化 97】



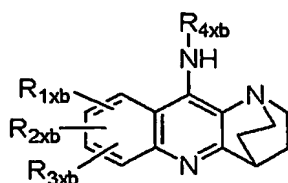
（式中、 $R_{2xa}$ および $R_{3xa}$ はそれぞれ低級アルキル基を意味する。）を意味する。〕で表される化合物またはその塩。具体例としては、9-アミノ-6-クロロ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 2-167267 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0085】

26) 式

## 【化 98】



[式中、 $R_{1xb}$ 、 $R_{2xb}$ および $R_{3xb}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシメチル基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、フェニル基またはハロゲン原子、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を表わし、

$R_{4xb}$ は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、ジアラルキル基、または式  $R_{5xb}-CO-$

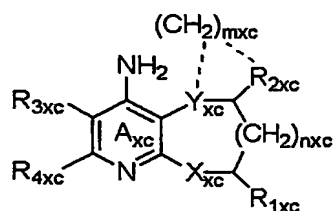
で表される基 ( $R_{5xb}$ は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基またはハロゲン原子、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を表わす。) を表わす。] で表されるアミノアザアクリジン誘導体またはその塩。具体例としては、9-アミノ-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-エタノ-1-アザアクリジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開昭63-166881号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0086】

27) 式

## 【化 99】



[式中、 $R_{1xc}$ は、水素原子または低級アルキル基を、 $R_{2xc}$ は独立して水素原子若しくは、低級アルキル基を示すか、または $R_{6xc}$ と一緒に環状のアルキ

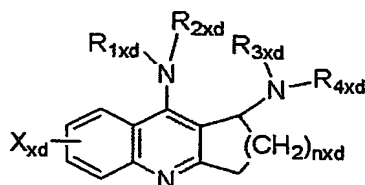
レン鎖を示す。R<sub>3xc</sub>およびR<sub>4xc</sub>は、独立して各々水素原子を示すか、または一緒になって環A<sub>xc</sub>とともにキノリン環若しくは、テトラヒドロキノリン環を構成する。X<sub>xc</sub>は酸素原子、硫黄原子またはN-R<sub>5xc</sub>を示し、R<sub>5xc</sub>は水素原子、または低級アルキル基を示す。Y<sub>xc</sub>は酸素原子またはN-R<sub>6xc</sub>を示し、R<sub>6xc</sub>は独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、またはR<sub>2xc</sub>と一緒になって環状アルキレンを示す。n<sub>xc</sub>は0または1を、m<sub>xc</sub>は0～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩。具体的には、4'-アミノキノリノ[2, 3-b]-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 4-オキサジンや4'-アミノ-5', 6', 7', 8'-テトラヒドロキノリノ[2, 3-b]-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 4-オキサジン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平2-96580号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

# 【0087】

28) 式

## 【化100】

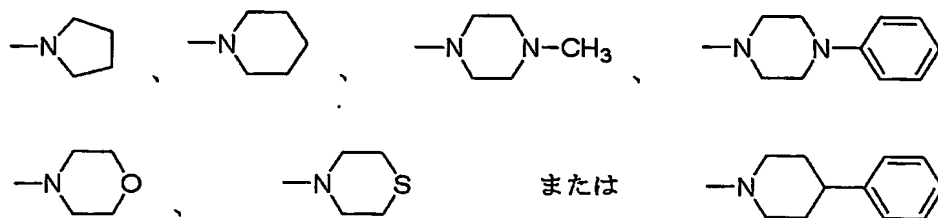


[式中、n<sub>xd</sub>は1, 2または3であり、X<sub>xd</sub>は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり；

R<sub>1xd</sub>およびR<sub>2xd</sub>はそれぞれ独立して水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルであるが、しかし両者は同時にアリール低級アルキルであることはできないものであり；

R<sub>3xd</sub>およびR<sub>4xd</sub>はそれぞれ独立して水素、低級アルキル、アリール低級アルキル、ホルミルまたは低級アルキルカルボニルであるかまたは基-NR<sub>3xd</sub>R<sub>4xd</sub>が全体として次の基

## 【化101】



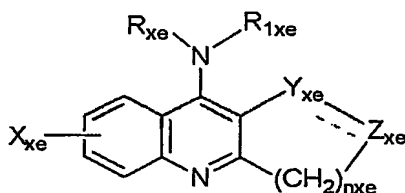
を構成する。] で表される化合物、その立体異性体またはその塩。具体的には、1-(1-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミンやN-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,9-アクリジンジアミン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平3-153667号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0088】

29) 式

## 【化102】



[式中、 $n_{\text{xe}}$ は1, 2または3であり、 $\text{X}_{\text{xe}}$ は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $\text{NHCO R}_{2\text{xe}}$  (ここで $\text{R}_{2\text{xe}}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルである) または $\text{NR}_{3\text{xe}} \text{R}_{4\text{xe}}$  (ここで $\text{R}_{3\text{xe}}$ および $\text{R}_{4\text{xe}}$ は独立して水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルである) であり、 $\text{R}_{\text{xe}}$ は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルであり、 $\text{R}_{1\text{xe}}$ は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルアミノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、ジアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、フリル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、チエニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、酸素架橋されたアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、酸素架橋されたジアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、酸素架橋されたフリル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル、または酸素架橋されたチエニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルであり、 $\text{Y}_{\text{xe}}$ は $\text{C}=\text{O}$ または $\text{CR}_{5\text{xe}}\text{OH}$

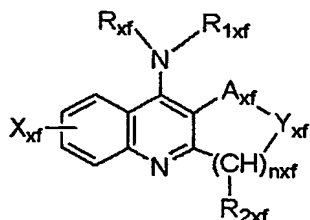
(ここで  $R_{5xe}$  は水素または  $C_1 \sim C_6$ -アルキルである) であり、そして  $Z_{xe}$  は  $CH_2$  または  $C=CR_{6xe}R_{7xe}$  (ここで  $R_{6xe}$  および  $R_{7xe}$  は独立して水素または  $C_1 \sim C_6$ -アルキルである) であるか、または  $Y_{xe}$  と  $Z_{xe}$  が一緒になって  $CR_{5xe}=CH$  (ここで  $CR_{5xe}$  および  $CH$  はそれぞれ  $Y_{xe}$  と  $Z_{xe}$  に対応する) を構成するものとする。] で表される化合物、その光学対掌体またはその塩。具体的には、9-アミノ-3,4-ジヒドロアクリジン-1(2H)-オンまたは9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オール等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開昭61-148154号公報または特告平5-41141号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0089】

30) 式

【化103】



[式中、 $n_{xf}$  は1~4であり； $R_{xf}$  は水素、低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルであり； $R_{1xf}$  は水素、低級アルキル、低級アルキルカルボニル、アリール、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルキル、ジアリール低級アルキル、酸素架橋されたアリール低級アルキル、または酸素架橋されたジアリール低級アルキルであり； $A_{xf}$  は直接の結合または  $(CHR_{3xf})_{m_{xf}}$  であり； $m_{xf}$  は1~3であり； $X_{xf}$  は水素、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル、 $-SH$ 、低級アルキルチオ、 $-NHCO R_{4xf}$  または  $NR_{5xf}R_{6xf}$  であり、上記式中  $R_{4xf}$  は水素または低級アルキルであり、 $R_{5xf}$  および  $R_{6xf}$  は各々独立して水素、低級アルキルまたはシクロアルキルであり； $Y_{xf}$  はO、Sまたは  $NR_{7xf}$  であり；各  $R_{2xf}$ 、各  $R_{3xf}$  および  $R_{7xf}$  は独立して水素若しくは低級アルキルであるか、または2つが同



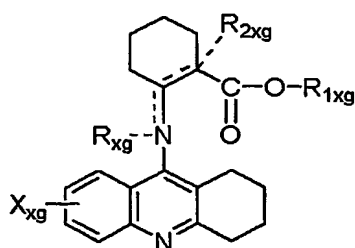
時に、少なくとも5つの原子からなる環の一部をなすメチレン若しくはエチレン基を形成し；但し $A_{xf}$ が $CH_2$ で、 $Y_{xf}$ が $NCH_3$ で、 $(CHR_{2xf})_{nxf}$ が $CH_2CH_2$ で、 $X_{xf}$ が $H$ 、 $CH_3$ 、 $Cl$ 、 $Br$ または $NO_2$ で、 $R_{xf}$ が $H$ である場合には、 $R_{1xf}$ は $H$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはベンジルではなく； $A_{xf}$ が $-CH_2-$ または $CHR'-$ で、 $Y_{xf}$ が $NH$ または $NR'$ で、 $(CHR_{2xf})_{nxf}$ が $-CH_2CH_2-$ または $CH_2CHR'-$ である場合には、基 $-NR_{xf}R_{1xf}$ は $-NH_2$ 、 $-NHC_6H_5$ またはジ低級アルキルアミノ低級アルキルアミノではなく、各 $R'$ は独立して低級アルキルであり； $A_{xf}$ が $CH_2$ で、 $Y_{xf}$ が $NH$ または $NR'$ で、 $(CHR_{2xf})_{nxf}$ が $-(CH_2)_3-$ または $CHR'CH_2CH_2-$ である場合には、基 $-NR_{xf}R_{1xf}$ は $-NH_2$ ではなく； $A_{xf}$ が $-CH_2CH_2-$ で、 $Y_{xf}$ が $NH$ または $NR'$ で、 $(CHR_{2xf})_{nxf}$ が $-CH_2CH_2-$ または $CHR'CH_2-$ である場合には、基 $-NR_{xf}R_{1xf}$ は $-NH_2$ ではない。]で示される化合物、その立体、光学若しくは幾何異性体またはその塩。具体的には、9-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-b]キノリンまたは10-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-チオピラノ[4,3-b]キノリン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開昭63-284175号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0090】

31) 式

#### 【化104】



[式中、 $X_{xg}$ は水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンであり； $R_{xg}$ は、存在する場合には、水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルであり； $R_{1xg}$ は、水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルであり；そし

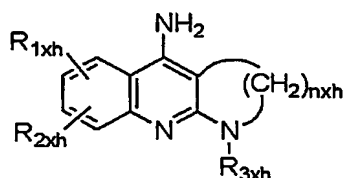
て  $R_{2xg}$  は、存在する場合には、水素または低級アルキルである。] で表される化合物またはその塩。具体的には、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジンイミノ)-シクロヘキサンカルボン酸や2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジンイミノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 3-95161 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0091】

32) 式

### 【化105】



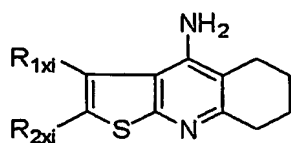
[式中、 $R_{1xh}$  および  $R_{2xh}$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルカノイルアミノ基を表わし、 $R_{3xh}$  は、水素原子；炭素数 1～15 のアルキル基；シクロアルキル基；ハロゲン、低級アルキル基若しくは低級アルコキシで置換されていてもよい炭素数 7～15 のアラルキル基；炭素数 2～15 のアルカノイル基；またはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシル若しくはアミノで置換されていてもよいベンゾイル基を表わし、 $n \times h$  は 2～5 の整数を表わす。] で示される化合物またはその塩。具体的には、6-アミノ-1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-アゼピノ [2, 3-b] キノリンや5-アミノ-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [d- [1, 8] ナフチリジンが挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平 3-220189 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

### 【0092】

33) 式

## 【化106】



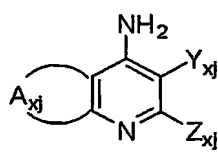
〔式中、 $R_{1xi}$ 、 $R_{2xi}$ はそれぞれ水素原子、炭素数1～4の直鎖および分枝アルキル基を表わす。但しともに水素原子となることはない。〕で示される4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ〔2, 3-b〕キノリン誘導体またはその塩。具体的には、4-アミノ-2, 3-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロチエノ〔2, 3-b〕キノリン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-134083号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0093】

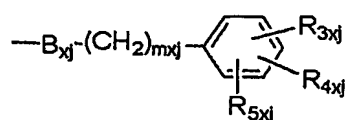
34) 式

## 【化107】



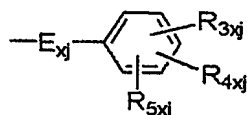
〔式中、 $A_{xi}$ は式 $-(CH_2)_{n_{xi}}-$ （但し $n_{xi}$ は3～5の整数である）のアルキレン基を表わして、これに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子に結合して1個のシクロアルケノ基を形成するか、若しくは $A_{xi}$ はこれに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子と連合して1個のベンゼン環を形成する基であり、そして（i） $A_{xi}$ がシクロアルケノ基を形成する場合には $Y_{xi}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基またはアミノ基を表わし、かつ $Z_{xi}$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、式 $-NR_{1xj}R_{2xj}$ （ $R_{1xj}$ 、 $R_{2xj}$ は同一でも異なってもよく、低級アルキル基またはベンジル基を表わす）の基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、N-置換ピペラジル基、ピリジル基または次式

## 【化108】



(式中、Bは酸素原子または硫黄原子を示し、 $m_{xj}$ は0～2の整数を示し、 $R_{3xj}$ 、 $R_{4xj}$ 、 $R_{5xj}$ は同一でも異なってもよく水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、直鎖または分枝の( $C_1 \sim C_6$ )低級アルキル基、アミノ基、アシルアミノ基を表わす)の基を示すかまたは $Z_{xj}$ はピリジルチオ基の基を示し、また(i i)  $A_{xj}$ がベンゼン環を形成する場合には、 $Y_{xj}$ は水素原子または $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を示しかつ $Z_{xj}$ は式 $-CONR_{6xj}R_{7xj}$ (但し $R_{6xj}$ および $R_{7xj}$ はそれぞれ水素原子または $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を表わし、あるいは $R_{6xj}$ および $R_{7xj}$ は共同して $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基を形成する)の基を示すか、または $Z_{xj}$ は式

## 【化109】



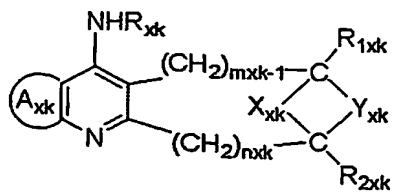
(式中、 $E_{xj}$ は $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基または式 $-(CH=CH)_{p_{xj}}-$ (但し $p_{xj}$ は1または2を表わす)の基を示し、 $R_{3xj}$ 、 $R_{4xj}$ および $R_{5xj}$ は前期の意味を表わす)の基を示す。]で表される4-アミノ-2,3-シクロアルケノピリジンおよび4-アミノキノリン誘導体またはそれらの塩。具体的には、4-アミノ-2-(N-メチルカルバモイル)キノリン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-66571号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0094】

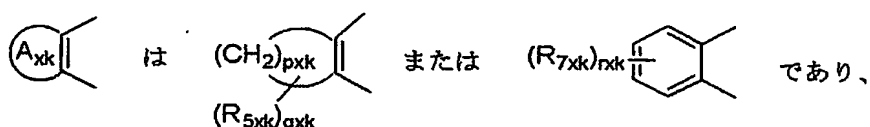
35) 式

## 【化110】



[式中、 $R_{xk}$ は水素、アルキル、アラルキルまたはアシルであり、 $R_{1xk}$ および $R_{2xk}$ は、独立して、水素、アルキル、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノまたは1または2個のアルキル、アラルキルまたはアシル基で置換されたアミノであり、 $m \times k$ および $n \times k$ は1、2または3の値であり、 $X_{xk}$ および $Y_{xk}$ は、独立して、2個の炭素間の結合、酸素または硫黄原子、基 $N-R_{3xk}$ （式中基 $R_{3xk}$ は $R_{xk}$ について上記において定義した意味を有する）または1～5個の炭素原子を含有しかつ1または2以上の置換基 $R_{4xk}$ を含有できるアルキレンまたはアルケニレン架橋（ここで $R_{4xk}$ は、独立して、水素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状若しくは分枝鎖状の低級アルキル、アルケニルまたはアルキリデン、フェニルまたは1または2以上の1～4個の炭素原子を有する低級アルキル基、1～4個の炭素原子を有する低級アルコキシ基またはハロゲン基で置換されたフェニル、アラルキル、1～4個の炭素原子を有する低級アルコキシ、およびヒドロキシルである）であり、そして $X_{xk}$ がアルケニレン基であるとき、後者は飽和若しくは不飽和の炭素環式または複素環式環系に融合することができ、上記環は1または2以上の基 $R_{5xk}$ （ $R_{5xk}$ は水素、1～4個の炭素原子を有する低級アルキルまたは低級アルコキシまたはハロゲンである）で置換することができ、そして

【化111】



$p \times k$ ,  $q \times k$  および  $r \times k$  は1または1より大きい値であり、そして $R_{6xk}$ または $R_{7xk}$ は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルコキシまたは低級アルキルであることができる置換基である。] の多環式アミノピリジン化合物またはその塩。具体的には、(+)-12-アミノ-6, 7, 10, 11-テトラヒドロ-9-エチル-7, 11-メタノシクロオクタ [b] キノリンや(+)-12-アミノ-6, 7, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-7, 11-メタノシクロオクタ [b] キノリン等が挙げられる。

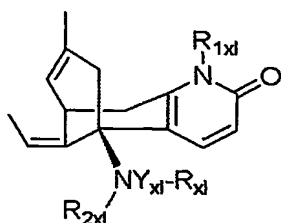
上記化合物またはその塩は、特表平11-500144号公報に記載の方法ま

たはそれに準じた方法により製造される。

【0095】

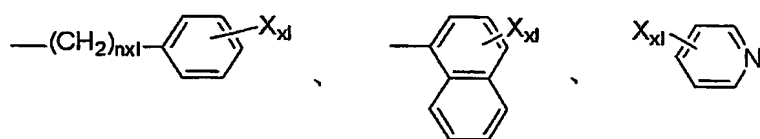
36) 式

【化112】



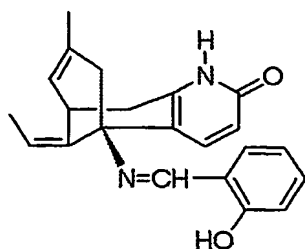
[式中、 $Y_{x1}$ は $-C=O$ であるか、または $R_{2x1}$ 、 $Y$ は $=CH$ であり、 $R_{x1}$ は $C_1 \sim C_5$ 低級アルキル、

【化113】



(ここで、 $n_{x1} = 0$ または $1$ であり、 $X_{x1}$ は水素、 $C_1 \sim C_5$ 低級アルキル、 $C_1 \sim C_5$ 低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシ、アルコシカルボニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ、ビス- $C_1 \sim C_5$ 低級アルキル置換アミノを表わす)、 $-(CH_2)_{m_{x1}}COOZ_{x1}$  (ここで、 $m_{x1} = 0 \sim 5$ であり、 $Z_{x1}$ は水素または $C_1 \sim C_5$ 低級アルキルを表わす)、 $-CH=CH-G_{x1}$ 基 (ここで、 $G_{x1}$ はフェニル、フラニル、カルボキシ、アルコシカルボニルを表わす)、および窒素原子において $C_1 \sim C_5$ 低級アルキルにより置換されたジヒドロ若しくはテトラヒドロピリジルを表わし、 $R_{1x1}$ は水素、 $C_1 \sim C_5$ 低級アルキル、ピリドイルおよび $C_1 \sim C_5$ 低級アルコキシ置換ベンゾイルを表し、 $R_{2x1}$ は水素および $C_1 \sim C_5$ 低級アルキルを表わす。) で表される化合物またはその塩。具体的には、下式の化合物等が挙げられる。

## 【化114】

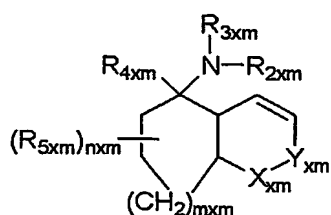


上記化合物またはその塩は、特表平10-511651号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0096】

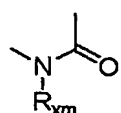
37) 式

## 【化115】



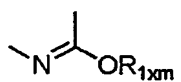
[式中、 $X_{xm}-Y_{xm}$ は、式

## 【化116】



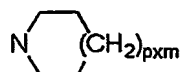
(式中、 $R_{xm}$ は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはアリール低級アルキルである)の基、または式

## 【化117】



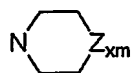
(式中、 $R_{1xm}$ は水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルである)の基であり、 $R_{2xm}$ および $R_{3xm}$ は、独立して水素、低級アルキル、アリール低級アルキル、ジアリール低級アルキル、低級シクロアルケニル低級アルキル、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシまたは低級アルカノイルであるか、または $R_{2xm}$ および $R_{3xm}$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に式

## 【化118】



(式中、 $p \times m$ は0または1である)の基、式

## 【化119】



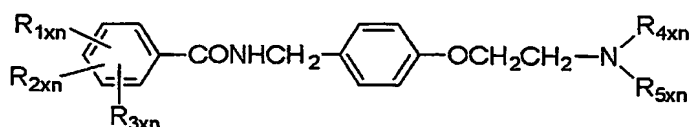
(式中、 $Z \times m$ はO、Sまたは式 $NR_{6xm}$  ( $R_{6xm}$ は水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルである)の基である)の基を形成し、 $R_{4xm}$ は水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルであり、 $R_{5xm}$ は水素、低級アルキルまたはアリール低級アルキルであり、 $m \times m$ は0、1または2であり、そして $n \times m$ は1または2である。]の化合物、その幾何学および光学異性体またはその塩。具体的には、N-(1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-5-メチル-2-オキソ-5-キノリニル)アセトアミドや5-[[2-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メチル-2(1H)-キノリノン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-290872号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0097】

38) 式

## 【化120】



[式中、 $R_{1xn}$ 、 $R_{2xn}$ および $R_{3xn}$ はそれぞれ水素原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基が置換していても良いアミノ基、低級アルキル基が置換していても良いスルファモイル基を表わすか、若しくは $R_{1xn}$ および $R_{2xn}$ がいっしょになってメチレンジオキシ基を表わし、 $R_{4xn}$ および $R_{5xn}$ はそれぞれ低級アルキル基または炭素数3か



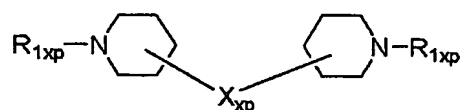
ら6個のシクロアルキル基、若しくは $R_{4xn}$ および $R_{5xn}$ がいっしょになってその置換する窒素原子と共に、それぞれ低級アルキル基が置換していても良い1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基を表わす。]で示される化合物またはその塩。具体的には、N-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンジル]-2-エトキシベンズアミドや4-アミノ-N-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンジル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平2-231421号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0098】

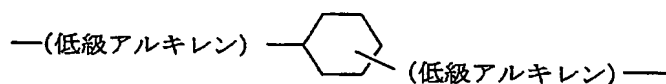
39) 式

【化121】



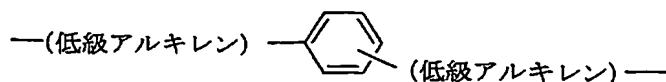
[式中、 $X_{xp}$ は炭素数1~10の直鎖または分枝状のアルキレン、

【化122】



または、

【化123】



を表わす。

$R_{1xp}$ は $Ar_{xp}-CHR_{2xp}-$  (但し $Ar_{xp}$ は無置換のフェニル基またはハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を表わし、 $R_{2xp}$ は水素原子または低級アルキル基を表わす。)、フェニル基が無置換またはハロゲン原子、低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換されたシンナミル基、シクロアルキルメチル基または複素環芳香族基で置換されたメチル基を表わす。また、 $X$ の2つのピペリジン環への

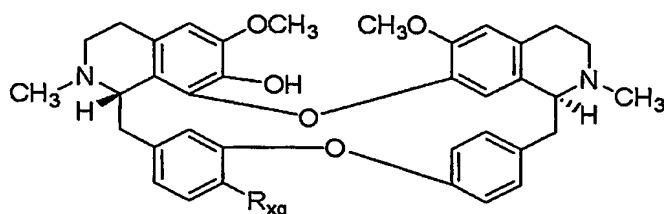
結合部位は一方が2位なら他方は2'位、一方が3位なら他方は3'位、一方が4位なら他方は4'位である。] で示される化合物またはその塩。具体的には、1, 6-ジ- (1-ベンジル-4-ピペリジル) ヘキサンや1, 5-ジ- (1-ベンジル-4-ピペリジル) ペンタン等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、特開平4-18071号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

# 【0099】

40) 式

## 【化124】



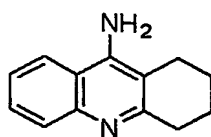
[式中、R x q は水酸基またはメトキシ基を示す。] で示される化合物またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平4-159225号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

# 【0100】

41) 下式で表される9-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジンまたはその塩。

## 【化125】

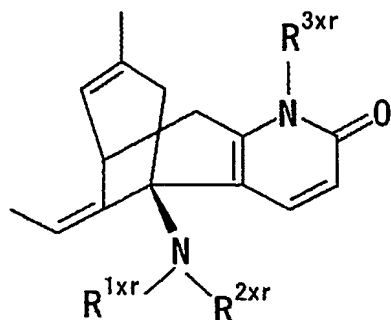


上記化合物またはその塩は、特開平4-346975号公報に記載の方法、該公報に引用された文献記載の方法、またはそれらに準じた方法により製造される。

# 【0101】

42) 式

## 【化126】

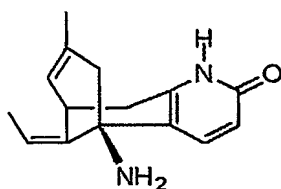


[式中、R<sup>1xr</sup>、R<sup>2xr</sup>およびR<sup>3xr</sup>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩。

## 【0102】

下式で表されるフペルジンA (Hupersine A) またはその塩。

## 【化127】

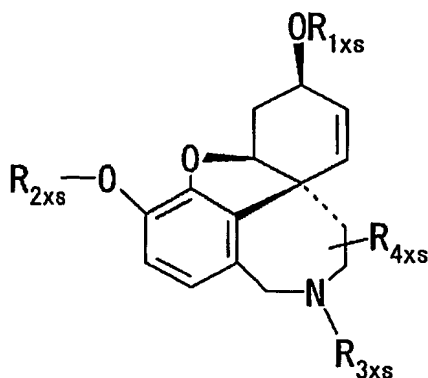


上記化合物またはその塩は、USP 5,177,082、J. Am. Chem. Soc. , 1991, 113, p4695-4696、または、J. Am. Chem. Soc. , 1989, 111, p4116-4117に記載の方法またはそれらに準じた方法により製造されるか、あるいは、中草药の千層塔(トウゲシバ)から抽出後、分離して得られる。

## 【0103】

43) 下式の構造を有しているガランタミンあるいはガランタミンの誘導体

## 【化128】



上式において $R_{1xs}$ および $R_{2xs}$ は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子あるいは低級アルカノイル基のようなアシル基を意味しており、例えばアセチル基であり、あるいは例えばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル等の直鎖あるいは枝分かれしたアルキル基である。

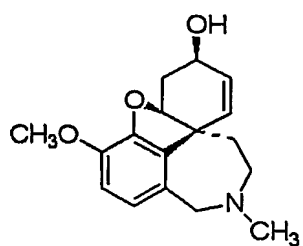
$R_{3xs}$ は直鎖または枝分かれしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルカリル(alkaryl)基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール-アルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置き換えられるものであり、

$R_{4xs}$ は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味している。但し $R_4$ が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は、 $R_4$ は好ましくはハロゲン原子、ならびに例えば臭化水素酸塩、塩酸塩等のハロゲンの塩、硫酸メチルあるいはメチオダイトとは異なるものであることを条件とする。

## 【0104】

具体的には、下式で表されるGalanthamineまたはその塩が挙げられる。

## 【化129】

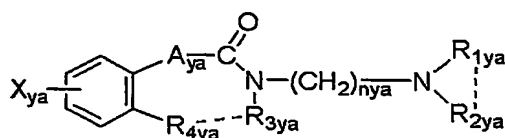


上記化合物またはその塩は、特表平6-507617号、Heterocycles, 1977, 8, p277-282、または、J. Chem. Soc. (C), 1971, p1043-1047に記載の方法またはそれに準じた方法により製造されるか、あるいは、*Galanthus nivalis*や*Galanthus waronowii*等のユリ科植物から抽出後、分離して得られる。

## 【0105】

44) 式

## 【化130】



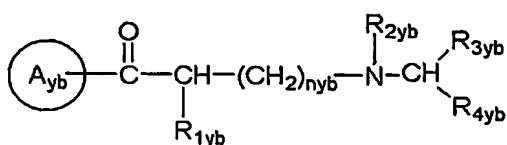
〔式中、 $R_{1ya}$ と $R_{2ya}$ は、それぞれ独立して、水素原子または、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すか、あるいは、隣接する窒素原子とともに縮合複素環基を形成し、 $R_{3ya}$ と $R_{4ya}$ は、 $R_{3ya}$ が水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい炭化水素残基若しくはアシル基を示し、 $R_{4ya}$ が水素原子を示すか、あるいは、 $R_{3ya}$ と $R_{4ya}$ が結合して  $-(CH_2)_{mya}-CO-$ 、 $-CO-(CH_2)_{mya}-$ または  $(CH_2)_{mya+1}-$  (式中、 $mya$ は0, 1または2を示す) を形成し、 $A_{ya}$ は  $-(CH_2)_{lya}-$  (式中、 $lya$ は0, 1または2を示す) または、 $-CH=CH-$ を示し、 $X_{ya}$ は1以上の置換基を示し、 $nya$ は4ないし7の整数を示す。〕で表わされる置換アミン類またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平2-91052号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

## 【0106】

45) 式

【化131】



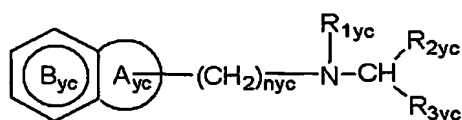
〔式中、環  $A_{yb}$  は置換されていてもよく、環構成ヘテロ原子として O, S, N の 1～2 個を含んでいてもよい 5～8 員環状基を示し、 $R_{1yb}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、 $R_{2yb}$  は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R_{3yb}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $R_{4yb}$  は水素原子または低級アルキル基若しくは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $n_{yb}$  は 2～7 の整数を示す。〕で表されるアミノケトン誘導体またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平 3-95143 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0107】

46) 式

【化132】



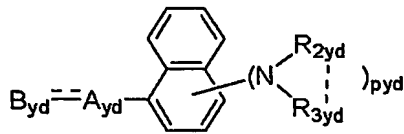
〔式中、 $R_{1yc}$  は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R_{2yc}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $R_{3yc}$  は水素原子または低級アルキル基若しくは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $n_{yc}$  は 0～7 の整数を示し、環  $A_{yc}$  は置換されていてもよく、環構成ヘテロ原子として O, S の 1 または 2 個を含んでいてもよい 5～8 員環状基を示し、環  $B_{yc}$  は置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表されるアラルキルアミン誘導体またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平 3-141244 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0108】

47) 式

【化133】



〔式中、 $B_{yd}$ は置換されていてもよい飽和または不飽和の5～7員アザ複素環状基を示し、 $A_{yd}$ は結合手または炭化水素残基、オキシ基、ヒドロキシイミノ基若しくはヒドロキシ基で置換されていてもよい二価または三価の脂肪族炭化水素残基を示し、

【化134】



は単結合若しくは二重結合を示し（但し、 $A_{yd}$ が結合手を表わすときは、

【化135】



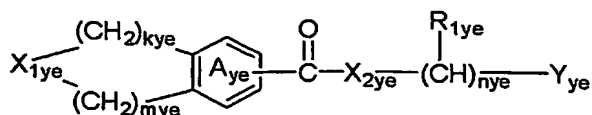
は単結合を表わす)、 $R_{2yd}$ 、 $R_{3yd}$ はそれぞれ独立して水素原子若しくは置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すかまたは、隣接する窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよく、 $pyd$ は1または2を示す。)で表されるアミノナフタレン化合物またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平3-223251号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0109】

48) 式

【化136】



〔式中、 $X_{1ye}$ は $R_{4ye}-N$  ( $R_{4ye}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す)、酸素原子ま

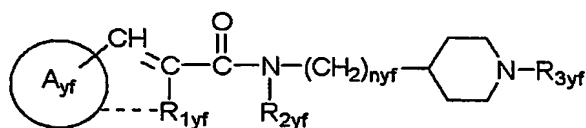
たは硫黄原子を示し、 $X_{2ye}$  は  $R_{5ye}-N$  ( $R_{5ye}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示す) または酸素原子を示し、 $A_{ye}$  環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R_{1ye}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $R_{1ye}$  は  $n_{ye}$  の繰返しにおいてそれぞれ異なってもよく、 $Y_{ye}$  は置換されていてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基を示し、 $n_{ye}$  は 1 ないし 10 の整数を、 $k_{ye}$  は 0 ないし 3 の整数を、 $m_{ye}$  は 1 ないし 8 の整数を示す。] で表される縮合複素環カルボン酸誘導体またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平 5-239024 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0110】

49) 式

【化137】



[式中、環  $A_{yf}$  は置換基を有していてもよい芳香環を示し、 $R_{1yf}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基を示すか、あるいは隣接する基  $-CH=C-$  および環  $A_{yf}$  を構成する 2 個の炭素原子とともに置換されていてもよい炭素環を形成し、 $R_{2yf}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素残基若しくはアシル基を示し、 $R_{3yf}$  は置換基を有していてもよい炭化水素残基を示し、 $n_{yf}$  は 2 から 6 の整数を示す。] で表わされる不飽和カルボン酸アミド誘導体またはその塩。

上記化合物またはその塩は、特開平 2-138255 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0111】

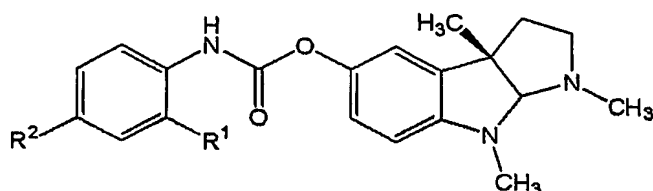
上述の通り、本発明の化合物は、本明細書において定義された AChE 阻害活性を有し、且つ BuChE 阻害活性を有しない化合物であれば、その分子構造に制限はな



く、例えば、分子内にカルバメート構造を有する化合物も包含され得る。AChE阻害活性を有し、且つBuChE阻害活性を有しないカルバメート系化合物としては、例えば、

50) 式

【化138】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub>－3アルキル（例：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）基を示し、R<sup>2</sup>は水素（但し、R<sup>1</sup>がメチルの場合は水素またはメチル）を示す。〕で表わされるフェンセリン（phenserine）もしくはその誘導体またはその塩等が挙げられる。

上記化合物またはその塩は、Qian-sheng Yuら、ジャーナル・オヴ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.），2001年，第44巻，p. 4062-4071に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。

【0112】

本発明の化合物は、AChE阻害活性を有し、且つBuChE阻害活性を有しないとの特徴を有することにより、排尿時における排尿筋の収縮作用の増強効果を示す一方、蓄尿時における排尿筋の基底張力の増大をもたらず、膀胱コンプライアンスの低下を来すことがないので、ジスチグミンやネオスチグミンなどの従来の非選択的コリンエステラーゼ阻害剤における蓄尿機能の阻害という重大な副作用を回避することができる。したがって、本発明の化合物は、より安全かつ有効な排尿障害予防・治療剤、特に排尿困難の予防・治療剤として使用することができる。

【0113】

本発明の化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して排尿障害予防

・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

#### 【0114】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウ

ム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

#### 【0115】

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、上記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

#### 【0116】

医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイ

クロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

#### 【0117】

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、結合剤(例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子;ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE(商品名)、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子;プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー LD〔オイドラギット L-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー S〔オイドラギット S（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 など），ポリエチレングリコール，カルボキシメチルセルロース，アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン，プロピルパラベン，ベンジルアルコール，クロロブタノール，フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム，グリセリン，D-マンニトール，D-ソルビトール，ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水，生理的食塩水，リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油，ゴマ油，綿実油，トウモロコシ油などの植物油，プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム，酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

#### 【0118】

本発明の排尿障害予防・治療剤は、例えば、以下の 1)～7) 等に起因する排

尿障害、特に排尿困難の予防・治療剤として用いることができる：1) 前立腺肥大症、2) 膀胱頸部閉鎖症、3) 神経因性膀胱、4) 糖尿病、5) 手術、6) 低緊張性膀胱、および7) シェーグレン症候群（ドライアイ、ドライマウス、口腔乾燥等）。

より具体的には、前立腺肥大による低緊張膀胱、糖尿病による低緊張膀胱、糖尿病性神経障害による低緊張膀胱、特発性低緊張膀胱（加齢によるものを含む）、多発性硬化症による低緊張膀胱、パーキンソン病による低緊張膀胱、脊髄損傷による低緊張膀胱、手術後の低緊張膀胱、脳閉塞による低緊張膀胱、糖尿病による神経因性膀胱、糖尿病性神経障害による神経因性膀胱、多発性硬化症による神経因性膀胱、パーキンソン病による神経因性膀胱、脊髄損傷による神経因性膀胱、脳閉塞による神経因性膀胱などによる排尿困難の予防・治療剤として用いることができる。

さらに、本発明の排尿障害予防・治療剤は頻尿、尿失禁等の予防・治療にも用いることができる。

#### 【0119】

本発明の化合物は、排尿障害（例えば、排尿困難等）を引き起こす疾患を治療する薬剤もしくは他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害（例えば、排尿困難等）を惹起する薬剤などと組み合わせて用いることができる。

「排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤」としては、前立腺肥大症の治療薬、前立腺癌の治療薬、膀胱頸部硬化症の治療薬、慢性膀胱炎の治療薬、便秘の治療薬、大腸癌の治療薬、子宮癌の治療薬、糖尿病の治療薬、脳血管障害の治療薬、脊髄損傷の治療薬、脊髄腫瘍の治療薬、多発性硬化症の治療薬、アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬、パーキンソン病の治療薬、進行性核上性麻痺の治療薬、ギラン・バレー症候群の治療薬、急性汎自律神経異常症の治療薬、オリーブ橋小脳萎縮症の治療薬、頸椎症の治療薬などが挙げられる。

#### 【0120】

前立腺肥大症の治療薬としては、例えば、Allylestrenol、Chlormadinone acetate、Gestonorone caproate、Norgestrol、Mestranol、Finasteride、PA-109、THE-320などが挙げられる。また、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬として

、YM-31758、YM-32906、KF-20405、MK-0434、フィナステリド、CS-891などの $\alpha$ -リダクターゼ阻害薬などが挙げられる。

前立腺癌の治療薬としては、例えば、Ifosfamide、Estramustine phosphate sodium、Cyproterone、Chlormadinone acetate、Flutamide、Cisplatin、Lonidamine、Peplomycin、Leuprorelin、Finasteride、Triptorelin-DDS、Buserelin、Goserelin-DDS、Fenretinide、Bicalutamide、Vinorelbine、Nilutamide、Leuprolide-DDS、Deslorelin、Cetrorelix、Ranpirnase、Leuprorelin-DDS、Satraplatin、Prinomastat、Exisulind、Buserelin-DDS、Abarelix-DDSなどが挙げられる。

膀胱頸部硬化症の治療薬としては、例えば、 $\alpha$ 1遮断剤などの $\alpha$ 遮断剤などが挙げられる。 $\alpha$ 遮断剤としては、例えば、タムスロシン (Tamsulosin)、プラゾシン (Prazosin)、テラゾシン (Terazosin)、ドキサゾシン (Doxazosin)、ウラピジル (Urapidil)、インドラミン (Indoramin)、アルフゾシン (Alfuzosin)、ダピプラゾール (Dapiprazole)、ナフトピジル (Naftopidil)、Ro 70-0004、KMD-3213、GYKI-16084、JTH-601、Z-350、Rec-15-2739、SK&F-86466、ブナゾシン (Bunazosin)、BMY-15037、ブフロメジル (Buflomedil)、ネルダゾシン (Neldazosin)、Moxisylyte、SL-890591、LY-23352、ABT-980、AIO-8507-L、L-783308、L-780945、SL-910893、GI-231818、SK&F-106686、RWJ-38063、セロドシン、フィドキシソシン (Fiduxosin)などが挙げられる。

慢性膀胱炎の治療薬としては、例えば、Flavoxate hydrochlorideなどが挙げられる。

便秘の治療薬としては、例えば、Sennoside A・B、Phenovalinなどが上げられる。

大腸癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Tegafur、Krestinなどが挙げられる。

子宮癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Bleomycin hydrochloride、Medroxyprogesterone acetateなどが挙げられる。

## 【0121】

糖尿病の治療薬としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。



上記以外にも、糖尿病治療薬としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

などが挙げられる。

#### 【0122】

脳血管障害の治療薬としては、例えば、Nicaraven、Bencyclane fumarate、E urnamonine、Flunarizine、Nilvadipine、Ibutilast、Argatroban、Nizofenone、Naftidrofuryl、Nicergoline、Nimodipine、Papaveroline、Alteplase、Viqu idil hydrochloride、Moxisylyte、Pentoxifylline、Dihydroergotoxine mesyla te、Lemildipine、Cyclandelate、Xanthinol nicotinate、Febarbamate、Cinnar izine、Memantine、Ifenprodil、Meclofenoxate hydrochloride、Ebselen、Clop idogrel、Nebracetam、Edaravone、Clinprost-DDS、Vatanidipine、Ancrod、Dip yridamoleなどが挙げられる。

脊髄損傷の治療薬としては、例えば、Methylprednisolone、Dural graft matr ixなどが挙げられる。

脊髄腫瘍の治療薬としては、例えば、Nimustine hydrochlorideなどが挙げられる。

多発性硬化症の治療薬としては、例えば、Interferon- $\beta$ -1bなどが挙げられる。

#### 【0123】

アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬としては、例えば、Aniracetam、Argi nine pyroglutamate、Nefiracetam、Nimodipine、Piracetam、Propentfylline、Vinpocetine、Indeloxazine、Vitamin E、Cinepazide、Memantine、Lisuride h ydrogen malate、Pramiracetam、Zuclopenthixol、Protirelin、EGB-761、Acet yl-L-carnitine、Phosphatidylserine、Nebracetam、Taltireline、Choline alp hoscerate、Ipidacrine、Talsaclidine、Cerebrolysin、Rofecoxib、ST-618、T -588、Tacrine、Physostigmine-DDS、Huperzine A、Donepezil、Rivastigmine、Metrifonate、TAK-147などが挙げられる。

パーキンソン病の治療薬としては、例えば、Talipexole、Amantadine、Pergol ide、Bromocriptine、Selegiline、Mazaticol hydrochloride、Memantine、Lisu

ride hydrogen malate、Trihexyphenidyl、Piroheptin hydrochloride、Terguride、Ropinirole、Ganglioside-GM1、Droxidopa、Riluzole、Gabergoline、Entacapone、Rasagiline、Pramipexole、L-dopa-methylester、Tolcapone、Remacemide、Dihydroergocryptine、Carbidopa、Selegiline-DDS、Apomorphine、Apomorphine-DDS、Etilevodopa、Levodopaなどが挙げられる。

進行性核上性麻痺の治療薬としては、例えば、L-ドーパ (L-dopa)、カルビドパ (carbidopa)、ブロモクリプチン (bromocriptine)、ペルゴリド (pergolide)、リスリド (lisuride)、アミトリプチリン (amitriptyline) などが挙げられる。

ギラン-バレー症候群の治療薬としては、例えば、ステロイド剤やプロチレリン (protireline) などのTRH製剤などが挙げられる。

急性汎自律神経異常症の治療薬としては、例えば、ステロイド剤、ドロキシドパ (L-threo-DOPS)、ジヒドロエルゴタミン (dihydroergotamine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。

オリブ橋小脳萎縮症の治療薬としては、例えば、TRH製剤、ステロイド剤あるいはミドドリン (midodrine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。

頸椎症の治療薬としては、例えば、消炎鎮静薬などが挙げられる。

#### 【0124】

「他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害を惹起する薬剤」としては、例えば、鎮痛薬 (モルヒネ、塩酸トラマドールなど)、中枢性骨格筋弛緩薬 (バクロフェンなど)、ブチロフェノン系抗精神病薬 (ハロペリドールなど)、頻尿・尿失禁治療薬 (塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、YM-905/YM-537、テミベリン (NS-21)、KRP-197、トロスピウムなどのムスカリン拮抗薬；塩酸フラボキサートなどの平滑筋弛緩薬；NC-1800などの筋弛緩薬；クレンブトールなどのBeta2 アゴニスト；ZD-0947、NS-8、KW-7158、WAY-151616などのカリウムチャンネル開口薬；ONO-8711などのPGE2 アンタゴニスト；レジニフェラトキシン、カプサイシンなどのバニロイド受容体アゴニスト；TAK-637、SR-48968 (saredutant)、SB-223412 (talnerant) などのタキ

キニン拮抗薬；デルタオピオイドアゴニストなど）、鎮痙薬（臭化ブチルスコポラミン、臭化ブトロピウム、臭化チキジウム、臭化チメピジウム、臭化プロパンテリンなど）、消化管潰瘍治療薬（コランチル、メサフィリン、シメチジンなど）、パーキンソン病治療薬（塩酸トリヘキシフェニジル、ビペリデン、塩酸マザチコール、レボドパなど）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなど）、三環系抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミプラミン、アモキサピン、塩酸デシプラミンなど）、フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、プロペリシアジン、レボメプロマジン、チオリダジンなど）、ベンゾジアゼピン系精神安定薬・睡眠鎮静薬（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロチアゼパム、エスタゾラムなど）、抗不整脈薬（ジソピラミドなど）、血管拡張薬（塩酸ヒドララジンなど）、脳末梢循環改善薬（ペントキシフィリンなど）、気管支拡張薬（テオフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリンなど）、 $\beta$ -アドレナリン遮断薬（塩酸プロプラノロールなど）、感冒薬（ダンリッチなど）、末梢性骨格筋弛緩薬（ダントロレンナトリウムなど）、抗結核薬（イソニアジドなど）などが挙げられる。

これらの組み合わせのうち、8-[3-[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-オキソプロピル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-4-オンまたはその塩の結晶とタムスロシン (Tamsulosin)、プラゾシン (Prazosin) などの $\alpha$ 遮断剤との組み合わせが好ましい。

#### 【0125】

本発明の化合物と、上記の排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤もしくは排尿障害を惹起する薬剤とを併用して用いる場合、例えば（１）公知の製剤学的製造法に準じ、所望により適宜製剤学的に許容され得る賦形剤等と共に単一剤に製造する、（２）それぞれを所望により製剤学的に許容され得る賦形剤等を用いて各製剤とし同時または時差を設けて組み合わせて使用（併用）する、または（３）それぞれを常法により適宜賦形剤と共にそれぞれ製剤化したものをセット（キット剤等）等としてもよい。（２）の場合、本発明の目的が達成される限り、

各製剤の投与回数は異なってもよい。このような製剤中の有効成分の含有量は、各々の有効成分の有効量の範囲内あるいは製剤学的、薬理学的に許容される範囲内であればよい。具体的には通常約 0.01～約 100 重量%である。

#### 【0126】

本発明の排尿障害予防・治療剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、排尿困難治療剤として、成人（体重約 60 kg）に対して、経口剤として、1 回当たり有効成分として約 0.005～100 mg、好ましくは約 0.05～30 mg、さらに好ましくは約 0.2～10 mg であり、1 日 1 回の投与でもよいし、数回に分けて投与することもできる。

薬物を組み合わせて用いる場合には、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

典型的には、本発明の化合物と、各種疾患治療薬から選ばれる少なくとも一種の化合物またはその塩との組み合わせに関する個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約 1/50 以上最大推奨レベル以下の範囲である。

#### 【0127】

本発明はまた、排尿障害予防・治療作用を示し、且つ蓄尿機能を阻害しない物質の迅速かつ簡便なスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法は、試験化合物の AChE 阻害活性と BuChE 阻害活性とを測定し、比較することを特徴とする。AChE 阻害活性および BuChE 阻害活性の測定方法は特に制限されず、公知のいかなる方法も使用することができるが、例えば、後述の実施例 1 にて使用されるチオコリン法（Ellman 法）等が好ましく挙げられる。種々の濃度での試験化合物の阻害活性（% of control）の実測値に基づいて各酵素の 50% 阻害濃度（IC<sub>50</sub>）値を算出し、AChE の IC<sub>50</sub> 値に対する BuChE の IC<sub>50</sub> 値の比を求める。その結果、例えば、前記 IC<sub>50</sub> 比が約 20 以上、好まし

くは約100以上、より好ましくは約1000以上、最も好ましくは約10000以上である化合物が、AChE阻害活性を有し、且つBuChE阻害活性を有しない化合物、即ち蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療物質の候補として選択される。これら選択された化合物の排尿障害予防・治療活性は、例えば、後述の実施例3に示される、実験動物を用いたプレッシャー/フロースタディ（例えば、The Journal of Urology, 1995年, 第154巻, p.580; American Journal of Physiology, 1995年, 第269巻, p.98; Neurourology and Urodynamics, 1996年, 第15巻, p.513等を参照）により、排尿時および蓄尿時の各種パラメータを測定することにより検証することができる。

#### 【0128】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

#### 【0129】

##### 実施例1 各種薬物のアセチルコリンエステラーゼ選択性

AChE阻害活性およびBuChE阻害活性は、ヒト赤血球由来アセチルコリンエステラーゼ（Sigma, St. Louis, MO, USA）およびヒト血清由来ブチリルコリンエステラーゼ（Biogenesis, Poole, UK）を使用し、チオコリン法（Ellman法）にて行った。アセチルコリンエステラーゼまたはブチリルコリンエステラーゼを0.3%牛血清アルブミン（BSA）含有80 mMトリス塩酸緩衝液（pH 7.4）にて0.2 IU/mLの濃度に希釈し、酵素標品とした。試験薬物〔（8-〔3-〔1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕-4-ピペリジニル〕-1-オキソプロピル〕-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン-4-オン（以下、化合物Aと略記する）、ネオスチグミン、ジスチグミン、iso-OMPA）を電子天秤でスピッツロール中に秤量し、 $10^{-2}$  Mの濃度となるように、ジメチルスルフォキシド（DMSO）を添加して溶解し、薬物原液とした。原液は、10% DMSOおよび0.3% BSA含有80 mMトリス塩酸緩衝液にて3倍公比で希釈した。96ウェルマイクロプレートに所定濃度の薬物溶液20  $\mu$ L、0.3% BSA含有80 mMトリス塩酸緩衝液30  $\mu$ L、酵素標品50  $\mu$ Lを分注し、10秒間振とうした後、1時間室温でインキュベ

ーションした。5 mM 5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (Sigma, St. Louis, MO, USA) 50  $\mu$ Lおよび4 mMヨウ化アセチルチオコリン (acetylthiocholine iodide) (Sigma) または4 mM塩化ブチリルチオコリン (butyryl thiocholine chloride) 50  $\mu$ Lを添加し、再度振とう後、直ちに10分間30秒間隔で波長412nmの吸光増加をマイクロプレートリーダー (Spectra rainbow thermo、TECAN、Austria) にて測定した。各薬物について2回実験を繰り返した。各薬物について濃度ごとに吸光増加の% of controlを以下の式によって算出した。

% of control = 薬物の吸光増加/controlの吸光増加 $\times$ 100

実験ごとに求めた各濃度の% of controlを用い、全臨床パッケージプログラム (SASインスティテュートジャパン) にて50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 値を求めた。

#### 【0130】

化合物A、ネオスチグミンおよびジスチグミンは濃度依存的にヒトアセチルコリンエステラーゼの活性を阻害した。ヒトブチリルコリンエステラーゼに対して化合物Aは $10^{-5}$  Mまでで阻害作用を示さなかったのに対し、ネオスチグミンおよびジスチグミンでは阻害作用が認められた。ブチリルコリンエステラーゼ選択的阻害剤であるiso-OMPAはブチリルコリンエステラーゼにのみ阻害作用を示した。表2に各薬物のそれぞれの酵素の阻害におけるIC<sub>50</sub>値とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用の選択性を示した。化合物Aには6700倍以上の高いアセチルコリンエステラーゼ選択的阻害活性が認められたが、ネオスチグミンやジスチグミンは選択性がほとんどなかった。

#### 【0131】

【表 2】

各種薬物の AChE 阻害活性と BuChE 阻害活性

薬剤	アセチルコリン	ブチリルコリン	選択性 b/a
	エステラーゼ IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	エステラーゼ IC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	
化合物 A	0.0015	>10	>6700
ネオスチグミン	0.043	0.60	14
ジスチグミン	0.38	0.54	1.4
iso-OMPA	>10	3.2	<0.32

IC<sub>50</sub> 値は 2 回の実験の平均値を示した。

## 【0132】

## 実施例 2 膀胱筋の基底張力に及ぼす各種薬物の効果

5週齢のHartley系雄性モルモット（日本エスエルシー）を用いた。動物を断頭屠殺し膀胱を摘出し、縦方向に長さ約10 mm、幅約4 mmの筋切片を作製した。一匹の動物より4つの切片を作製した。張力は等尺性ひずみトランデュースにて測定し、アンプおよび多チャンネルデータ解析装置（MP-100A-CE、Biopac systems）を介してPC（Vectra VE、Hewlett Packard、Palo Alto, CA、USA）に取り込み、専用ソフトウェア（Acqknowledge、Biopac systems）にて解析した。データのサンプリング間隔は0.2秒とした。95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>を通気したクレブズ液（20 mL）を満たしたマグヌス槽内に筋切片を約1 gの負荷をかけて懸垂した。20分以上の平衡期間の後、100 mM KCl-クレブズ液にて脱分極性の収縮を誘起し、最大収縮反応を測定した。洗浄し20分以上の後、薬物（化合物A、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、ジスチグミン、iso-OMPAまたは化合物A+iso-OMPA）を30分間処置した。薬物は100% DMSOまたはクレブズ液にて溶解し、20 μLを所定の濃度になるようマグヌス管内に滴下した。対照群では溶媒を滴下した。

100 mM KCl処置直前30秒間（マーカー：100 mM KClより前30秒間）の張力の平均値と処置後の最大値の差を100%として、薬物による膀胱筋の収縮張力の変化を標準化した。薬物処置直前および薬物処置後30分後からの30秒間（マーカー：dr

ugより前30秒間およびマーカ：drugより30分後から30秒間）の張力の平均値からその差を求め、薬物による作用を検討した。

【0133】

ネオスチグミンおよびピリドスチグミンは濃度依存的かつ有意に基底張力を増大させた。ジスチグミンは微弱であったが有意に張力を増大させた。一方、化合物Aは基底張力に影響しなかった（表3）。ブチリルコリンエステラーゼ選択的阻害剤iso-OMPAも単独で張力に影響しなかったが、化合物Aとiso-OMPAとを併用したところ、基底張力の有意な増大が確認された（表4）。

【0134】



【表 3】

基底張力に対する各種薬物の作用

薬剤	濃度 ( $\mu$ M)	例数	張力 (%)
溶媒	-	8	$-1.30 \pm 0.44$
化合物 A	0.003	8	$-0.55 \pm 0.60$
	0.01	8	$-0.26 \pm 0.38$
	0.03	8	$0.13 \pm 0.80$
	0.1	8	$-0.74 \pm 0.60$
	0.01	8	$-0.95 \pm 0.37$
ネオスチグミン	0.03	8	$-0.31 \pm 0.25$
	0.1	8	$1.52 \pm 0.37^*$
	0.3	8	$6.87 \pm 1.25^{**}$
	1	8	$17.78 \pm 2.25^{**}$
	0.3	8	$-1.49 \pm 0.52$
ピリドスチグミン	1	8	$0.04 \pm 0.38$
	3	8	$2.87 \pm 0.85^*$
	10	8	$7.71 \pm 1.30^{**}$
	30	8	$14.38 \pm 1.62^{**}$
	0.1	8	$-1.49 \pm 0.30$
ジスチグミン	0.3	8	$-0.78 \pm 0.50$
	1	8	$-0.35 \pm 0.73$
	3	8	$0.64 \pm 0.49^*$

データは平均値 $\pm$ SEMを示す。\*  $P < 0.05$ 、\* $P < 0.01$  対対照群 (Dunnett 検定)

【0135】

【表 4】

基底張力に対する iso-OMPA と化合物 A の併用効果

処置			張力 (%)
iso-OMPA ( $\mu$ M)	化合物 A ( $\mu$ M)	例数	
0	0	8	$-1.33 \pm 0.24$
10	0	8	$-1.31 \pm 0.21$
100	0	8	$-0.85 \pm 0.38$
0	0.1	8	$-0.47 \pm 0.17$
10	0.1	8	$1.96 \pm 0.87^*$
100	0.1	8	$5.43 \pm 1.17^{**}$

データは平均値  $\pm$  SEM を示す。\*  $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  対対照群 (Dunnett 検定)

## 【0136】

## 実施例 3 モルモットを用いたプレッシャー/フロースタディ

5週齢雄性Hartley系モルモット（日本エスエルシー）を使用した。ウレタン麻酔後下腹部を正中切開し、膀胱を露出した。膀胱内にポリエチレンチューブ（PE-100）を連結した注射針（20G）2本を刺入し、一方を生理食塩水の注入に、他方を膀胱内圧の測定に用いた。生理食塩水の注入をシリンジポンプ（SP-100S、JMS、広島）を用いて18 mL/hの速度で持続的に行い間欠的な排尿を最低3回確認した後注入を止め、膀胱内の生理食塩水を吸引除去した。再び注入を開始し、排尿直前の膀胱内圧の上昇が確認された時点で注入を停止した。排出される尿の重量を電子天秤（HX-400、A&D、東京）にて、膀胱内圧は圧トランスデューサ（AP641G、日本光電）を用いて測定した。尿重量および膀胱内圧のアナログデータを多チャンネルデータ解析装置（MP-100A-CE、Biopac systems）に入力し、PCおよび専用ソフトウェア（Acqknowledge、Biopac systems）にて解析した。データのサンプリング間隔は0.1秒とし、排出量および尿流率のデータはノイズを除去するため0.5 Hzでlow pass filterをかけた。尿の秤量における遅延時間0.1秒を補正し、排出量の値を微分して尿流率を求めた。2回の薬物投与前値を測定した後、薬物（化合物A、ジスチグミン、ネオスチグミン、ベタネコール）を静脈内投

与した。化合物A、ベタネコールおよびネオスチグミンについては投与10分後、ジスチグミンについては投与30分後に膀胱内の生理食塩水を抜き取り、再度注入を開始して測定を行った。薬物は蒸留水にて投与容量が0.5 mL/kgとなるよう溶解した。以下のパラメータ（膀胱容量、排尿量、最大尿流率、最大尿流時膀胱内圧、膀胱コンプライアンス）を測定した。膀胱コンプライアンスは蓄尿期と排尿反射時のそれぞれの膀胱内圧曲線における回帰直線を求め、その交点（膀胱容量閾値、閾値圧）から算出した。各パラメータにつき薬物投与前後の変化率を算出し、溶媒投与群とDunnett検定にて有意差検定を行った。

#### 【0137】

化合物A、ジスチグミン、ネオスチグミンおよびベタネコールの投与による排尿時のパラメータの変化を表5に、蓄尿期のパラメータの変化を表6に示した。化合物Aは排尿量および最大尿流率を0.003 mg/kg以上で有意に増大させ、排尿圧（最大尿流時膀胱内圧）には影響を及ぼさず、膀胱の排出機能を高めることが明らかとなった。また膀胱容量の増大が0.03 mg/kgで認められ、膀胱コンプライアンスには影響しなかったことから、蓄尿機能を損なわず、むしろ該機能を高める方向に作用することが示唆された。一方、ジスチグミンとネオスチグミンのカルバメート系アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は共に排尿量および最大尿流率に明らかな作用を示さず、排尿圧を有意に増大させた。これらの薬物は尿道抵抗を高めるために必ずしも膀胱の排出機能を改善しないことが明らかとなった。またネオスチグミンは0.03 mg/kg以上で、ジスチグミンは0.1 mg/kgで膀胱コンプライアンスを有意に低下させたことから、蓄尿機能を低下させる作用を有することが示唆された。ベタネコールは排尿量、膀胱容量および膀胱コンプライアンスを有意に低下させ、排尿機能と蓄尿機能を共に低下させることが明らかとなった。

#### 【0138】

【表 5】

排尿時のパラメータに対する各種薬物の作用

薬剤	用量 (mg/kg, i.v.)	例数	投与前値に対する割合 (%)		
			排尿量	最大尿流率	最大尿流率時 膀胱内圧
溶媒		10	86.6 ± 4.4	75.3 ± 4.2	115.0 ± 5.4
化合物 A	0.003	10	150.2 ± 10.0**	112.1 ± 9.7*	117.5 ± 6.2
	0.01	10	165.2 ± 18.2**	124.4 ± 10.3**	110.9 ± 6.0
	0.03	10	164.0 ± 13.4**	133.5 ± 15.3**	116.9 ± 8.4
溶媒		10	73.6 ± 11.5	73.2 ± 7.5	100.00 ± 5.5
ジスチグミン	0.03	10	73.9 ± 4.4	75.1 ± 6.8	112.7 ± 6.6
	0.1	10	89.8 ± 10.3	76.4 ± 5.8	115.9 ± 4.2
	0.3	9	65.8 ± 11.9	49.2 ± 7.0	142.4 ± 6.1**
溶媒		8	90.1 ± 5.5	78.9 ± 5.3	98.6 ± 6.9
ネオスチグミン	0.01	7	107.7 ± 17.2	79.4 ± 11.5	112.3 ± 4.2
	0.03	8	91.6 ± 14.9	67.2 ± 9.9	128.5 ± 10.9*
	0.1	8	58.3 ± 16.4	54.0 ± 13.8	130.9 ± 8.7*
溶媒		8	95.3 ± 6.1	90.4 ± 9.6	108.6 ± 4.8
ベタネコール	0.1	8	74.5 ± 13.1	72.8 ± 9.8	107.0 ± 7.1
	0.3	8	63.5 ± 8.9	81.00 ± 12.1	99.2 ± 6.4
	1	7	39.1 ± 8.0**	66.1 ± 12.3	104.9 ± 13.0

データは平均値±SEMを示す。

\* P&lt;0.05、\*\*P&lt;0.01 対対照群 (Dunnett 検定)

【0139】

【表 6】

蓄尿期のパラメータに対する各種薬物の作用

薬剤	用量		投与前値に対する割合 (%)	
	(mg/kg, iv)	例数	膀胱容量	膀胱コンプライ アンス
溶媒		10	91.9 ± 3.2	82.7 ± 5.6
化合物 A	0.003	10	94.6 ± 5.8	75.2 ± 4.8
	0.01	10	101.7 ± 5.0	82.6 ± 2.6
	0.03	10	117.2 ± 9.0*	95.9 ± 18.0
溶媒		10	83.9 ± 5.0	87.1 ± 7.5
ジスチグミン	0.03	10	80.6 ± 3.3	64.6 ± 6.0
	0.1	10	83.6 ± 5.9	53.4 ± 2.2**
	0.3	9	80.0 ± 4.5	68.3 ± 7.9
溶媒		8	97.2 ± 5.3	89.6 ± 8.0
ネオスチグミン	0.01	7	81.1 ± 8.9	61.5 ± 8.6
	0.03	8	86.4 ± 7.5	59.4 ± 9.1*
	0.1	8	66.5 ± 14.7	31.7 ± 7.1**
溶媒		8	96.0 ± 4.4	93.1 ± 10.4
ベタネコール	0.1	8	86.0 ± 2.5	75.7 ± 9.8
	0.3	8	85.3 ± 6.3	62.6 ± 6.8*
	1	7	66.3 ± 6.0**	45.3 ± 4.9**

データは平均値 ± SEM を示す。

\* P&lt;0.05、\*P&lt;0.01 対対照群 (Dunnett 検定)

【0140】

【発明の効果】

AChE阻害活性を有し、且つBuChE阻害活性を有しない化合物は蓄尿期の膀胱コンプライアンスを低下させることなく、排尿時にのみ排尿筋の収縮作用を増強するので、当該化合物は副作用のない安全かつ有効な排尿障害予防・治療剤としてきわめて有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用のない安全且つ有効な排尿障害予防・治療剤およびその探索手段の提供。

【解決手段】 アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、且つブチリルコリンエステラーゼ阻害活性を有しない化合物を含有してなる、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療剤。試験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性とブチリルコリンエステラーゼ阻害活性とを測定・比較することを特徴とする、蓄尿機能を阻害しない排尿障害予防・治療物質のスクリーニング方法。

【選択図】 なし

特願 2003-188761

ページ: 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社